



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 :

C07D 413/06, 401/06, 413/12, 265/10,
265/30, 265/32, 453/02, 309/12, 263/38,
405/12, C07C 219/22, 255/36, 233/18,
255/42, 271/22, 215/30, A61K 31/445

A1

(11) Numéro de publication internationale:

WO 96/23787

(43) Date de publication internationale:

8 août 1996 (08.08.96)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00152

(22) Date de dépôt international: 30 janvier 1996 (30.01.96)

(30) Données relatives à la priorité:

95/01016

30 janvier 1995 (30.01.95)

FR

95/08046

4 juillet 1995 (04.07.95)

FR

95/13005

3 novembre 1995 (03.11.95)

FR

(71) Déposant: SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeurs: EMONDS-ALT, Xavier, La Balajade, F-34980 Combaillaux (FR). GROSSRIETHER, Isabelle; 3, villa Brune, F-75014 Paris (FR). GUEULE, Patrick; 6, rue des Amandiers, F-34820 Teyran (FR). PROIETTO, Vincenzo; 1, cour du Merle, F-34680 Saint-Georges-d'Orques (FR). VAN BROECK, Didier; 367, avenue du Champ-des-Moulins, F-34570 Murviel-les-Montpellier (FR).

(74) Mandataires: GILLARD, Marie-Louise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).

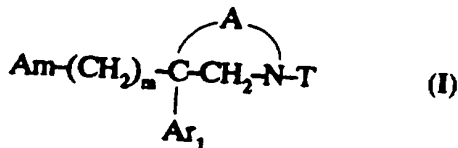
(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: SUBSTITUTED HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: COMPOSES HETEROCYCLIQUES SUBSTITUES, PROCEDE POUR LEUR PREPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT



(57) Abstract

Compounds of formula (I), wherein A is a bivalent radical selected from: A₁)-O-CO-, A₂)-CH₂-O-CO-, A₃)-O-CH₂-CO-, A₄)-O-CH₂-CH₂-O-CO-, A₅)-N(R₁)-CO-, A₆)-N(R₁)-CO-CO-, A₇)-N(R₁)-CH₂-CH₂-, A₈)-O-CH₂-, where R₁ is hydrogen or C₁₋₄alkyl, and Am is a heterocyclic nitrogen ring, are provided for use as neurokinin receptor antagonists.

(57) Abrégé

L'invention a pour objet des composés de formula (I) dans laquelle A représente un radical bivalent choisi parmi: A₁)-O-CO-, A₂)-CH₂-O-CO-, A₃)-O-CH₂-CO-, A₄)-O-CH₂-CH₂-O-CO-, A₅)-N(R₁)-CO-, A₆)-N(R₁)-CO-CO-, A₇)-N(R₁)-CH₂-CH₂-, A₈)-O-CH₂-, dans lesquels R₁ représente un hydrogène ou un (C₁₋₄)alkyle, Am représente un hétérocyclique azoté. Application: antagonistes des récepteurs des neurokinines.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

Composés hétérocycliques substitués, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.

5 La présente invention a pour objet de nouveaux composés hétérocycliques substitués, un procédé pour leur préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant en tant que principe actif.

Plus particulièrement, la présente invention concerne une nouvelle classe de composés hétérocycliques substitués à usage thérapeutique, dans les phénomènes pathologiques qui impliquent le système des tachykinines comme par exemple de
10 manière non limitative et exclusive : la douleur (D. Regoli et al., Life Sciences, 1987, 40, 109-117), l'allergie et l'inflammation (J.E. Morlay et al., Life Sciences, 1987, 41, 527-544), l'insuffisance circulatoire (J. Losay et al., 1977, Substance P, Von Euler, I.S. and Pernow ed., 287-293, Raven Press, New York), les troubles gastro-intestinaux (D. Regoli et al., Trends Pharmacol. Sci., 1985, 6, 481-484), les troubles
15 respiratoires (J. Mizrahi et al., Pharmacology, 1982, 25, 39-50) les troubles neurologiques, les troubles neuropsychiatriques (C.A. Maggi et al., J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93).

Dans les années récentes de nombreux travaux de recherche ont été effectués sur les tachykinines et leurs récepteurs. Les tachykinines sont distribuées à la fois dans le
20 système nerveux central et dans le système nerveux périphérique. Les récepteurs aux tachykinines ont été reconnus et sont classés en trois types : NK₁, NK₂, NK₃. La substance P (SP) est le ligand endogène des récepteurs NK₁, la neurokinine A (NK_A) celui des récepteurs NK₂ et la neurokinine B (NK_B), celui des récepteurs NK₃.

Les récepteurs NK₁, NK₂, NK₃ ont été mis en évidence chez différentes espèces.
25 Une revue de C.A. Maggi et al. fait le point sur les récepteurs aux tachykinines et leurs antagonistes et expose les études pharmacologiques et les applications en thérapeutique humaine (J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93).

Parmi les antagonistes spécifiques du récepteur NK₁ on peut citer les composés non peptidiques suivants : CP-96345 (J. Med. Chem., 1992, 35, 2591-2600),
30 RP-68651 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88, 10208-10212), SR 140333 (Curr. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413).

Pour le récepteur NK₂, un antagoniste sélectif non peptidique, le SR 48968 a été décrit en détail (Life Sci., 1992, 50, PL101-PL106).

En ce qui concerne le récepteur NK₃, certains composés non peptidiques, ont été
35 décrits, comme ayant une affinité pour le récepteur NK₃ du cerveau de rat et de cobaye (FASEB J., 1993, 7 (4), A710-4104) ; un antagoniste peptidique [Trp⁷, βAla⁸]NK_A, faiblement spécifique du récepteur NK₃ du rat a également été décrit (J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93).

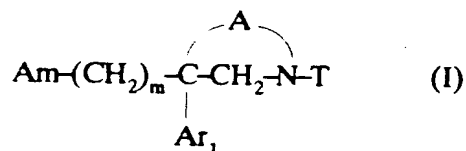
La demande de brevet EP-A-336230 décrit des dérivés peptidiques antagonistes de la substance P et de la neurokinine A utiles pour le traitement et la prévention de l'asthme.

Les demandes de brevet internationales WO 90/05525, WO 90/05729, WO 91/09844, WO 91/18899 et européennes EP-A-0436334, EP-A-0429466 et EP-A-0430771 décrivent des antagonistes de la Substance P.

Les demandes de brevet européennes EP-A-0474561, EP-A-512901, EP-A-515240, EP-A-559538 et EP-A-591040 concernent également des antagonistes des récepteurs des neurokinines.

On a maintenant trouvé des nouveaux composés hétérocycliques substitués qui sont des antagonistes des récepteurs des neurokinines.

Ainsi selon un de ses aspects, la présente invention a pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- A représente un radical bivalent choisi parmi :

A₁) -O-CO-

A₂) -CH₂-O-CO-

A₃) -O-CH₂-CO-

A₄) -O-CH₂-CH₂-

A₅) -N(R₁)-CO-

A₆) -N(R₁)-CO-CO-

A₇) -N(R₁)-CH₂-CH₂-

A₈) -O-CH₂-

dans lesquels R₁ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- m est 2 ou 3 ;

- Ar₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiénylène non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un benzothiénylène non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un naphtylène non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un indolyle non substitué ou N-substitué par un (C₁-C₄)alkyle ou un benzyle ; un imidazolyle non

substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un pyridyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un biphényle ;

- T représente un groupe choisi parmi : $\text{CH}_2\text{-Z}$, $\text{-CH(C}_6\text{H}_5)_2$, $\text{-C(C}_6\text{H}_5)_3$; T peut de plus représenter le groupe -CO-B-Z lorsque A représente un radical bivalent choisi parmi : $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ou $\text{-N(R}_1\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ou $\text{-O-CH}_2\text{-}$;

- B représente une liaison directe ou un méthylène ;

- Z représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique mono-, di- ou tricyclique éventuellement substitué ;

- Am représente :

i- soit un groupe Am_1 de formule :



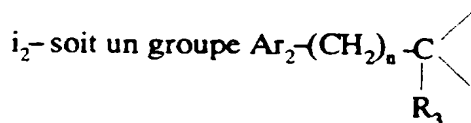
dans laquelle J_1 représente :



dans lequel :

- Ar_2 représente un pyridyle ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alcoxy, un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle, un trifluorométhyle, un nitro, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiényl ; un pyrimidyle ; un imidazolyle non substitué ou substitué par un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle ;

- R_2 représente un hydrogène ; un $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkyle ; un benzyle ; un formyle ; un $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkylcarbonyle ;



dans lequel :

- Ar_2 est tel que défini ci-dessus ;

- n est 0 ou 1 ;

- R_3 représente un groupe choisi parmi :

(1) hydrogène ;

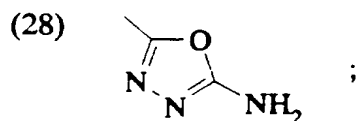
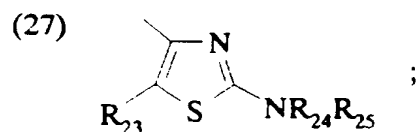
(2) $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkyle ;

(3) formyle ;

(4) $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkylcarbonyle ;

(5) cyano ;

- (6) $-(CH_2)_q-OH$;
 (7) $-(CH_2)_q-O-(C_1-C_7)alkyle$;
 (8) $-(CH_2)_q-OCHO$;
 (9) $-(CH_2)_q-OCOR_{17}$;
 5 (10) $-(CH_2)_q-OCONH-(C_1-C_7)alkyle$;
 (11) $-NR_4R_5$;
 (12) $-(CH_2)_q-NR_6C(=W_1)R_7$;
 (13) $-(CH_2)_q-NR_6COOR_8$;
 (14) $-(CH_2)_q-NR_6SO_2R_9$;
 10 (15) $-(CH_2)_q-NR_6C(=W_1)NR_{10}R_{11}$;
 (16) $-CH_2-NR_{12}R_{13}$;
 (17) $-CH_2-CH_2-NR_{12}R_{13}$;
 (18) $-COOH$;
 (19) $(C_1-C_7)alcoxycarbonyle$;
 15 (20) $-C(=W_1)NR_{10}R_{11}$;
 (21) $-CH_2-COOH$;
 (22) $(C_1-C_7)alcoxycarbonylméthyle$;
 (23) $-CH_2-C(=W_1)NR_{10}R_{11}$;
 (24) $-O-CH_2CH_2-OR_{18}$;
 20 (25) $-NR_6COCOR_{19}$;
 (26) $-CO-NR_{20}-NR_{21}R_{22}$;



25

- ou R_3 constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;
 - q est 0, 1 ou 2 ;
 30 - W_1 représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;
 - R_4 et R_5 représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un $(C_1-C_7)alkyle$; R_5 peut de plus représenter un $(C_3-C_7)cycloalkylméthyle$, un benzyle ou un

phényle ; ou R₄ et R₅ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle ;

- 5
- R₆ représente un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ;
 - R₇ représente un hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un vinyle ; un phényle ; un benzyle ; un pyridyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un furyle ; un thiényle ; un pyrrolyle ; un imidazolyle ;
 - ou R₆ et R₇ ensemble représentent un groupe -(CH₂)_p- ;

- 10
- p est 3 ou 4 ;
 - R₈ représente un (C₁-C₇)alkyle ou un phényle ;
 - R₉ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁-C₇)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C₁-C₇)alcoxy, un carboxy, un (C₁-C₇)alcoxycarbonyle, un (C₁-C₇)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- 15

- 20
- R₁₀ et R₁₁ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₁₁ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkyle, un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un benzyle ou un phényle ; ou R₁₀ et R₁₁ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;

- 25
- R₁₂ et R₁₃ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₁₃ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;

- R₁₇ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ;

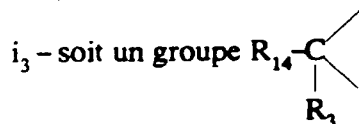
- 30
- R₁₈ représente un hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un formyle ; un (C₁-C₇)alkylcarbonyle ;

- R₁₉ représente un (C₁-C₄)alcoxy ;

- R₂₀ représente un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ;

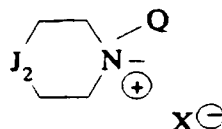
- 35
- R₂₁ et R₂₂ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ;

- ou bien R₂₁ et R₂₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi la pyrrolidine, la pipéridine ou la morpholine ;
- R₂₃ représente un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ;
- R₂₄ et R₂₅ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₂₅ peut de plus représenter un formyle ou un (C₁-C₇)alkylcarbonyle ;



dans lequel :

- R₃ est tel que défini ci-dessus ;
- R₁₄ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle ; R₁₄ peut de plus représenter soit un groupe -CONR₁₅R₁₆ lorsque R₃ représente l'hydrogène, soit un groupe -NR₁₅R₁₆ lorsque R₃ représente l'hydrogène, un cyano, un carboxy, un (C₁-C₇)alcoxycarbonyle ou un groupe -C(=W₁)NR₁₀R₁₁ ;
- R₁₅ et R₁₆ représentent chacun indépendamment un (C₁-C₇)alkyle ; ou R₁₅ et R₁₆ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;
- ii- soit un groupe Am₂ de formule :



dans laquelle J₂ représente :



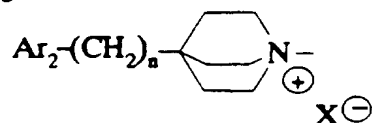
dans lequel :

- Ar₃ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- R₂ est tel que défini ci-dessus pour J₁ ;



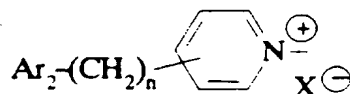
dans lequel :

- Ar₃ est tel que défini ci-dessus ;
- n est 0 ou 1 ;
- Q représente un (C₁-C₆)alkyle ou un benzyle ; ledit substituant étant soit en position axiale soit en position équatoriale ;
- X[⊖] est un anion ;
- iii- soit un groupe Am₃ de formule :



dans laquelle :

- Ar₂ est tel que défini ci-dessus ;
- n est 0 ou 1 ;
- X[⊖] représente un anion ;
- iv- soit un groupe Am₄ de formule :



dans laquelle :

- Ar₂ est tel que défini ci-dessus ;
- n est 0 ou 1 ;
- X[⊖] représente un anion ;

ainsi que leurs sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques.

Les composés de formule (I) selon l'invention comprennent aussi bien les racémiques, les isomères optiquement purs, ainsi que les isomères axiaux et équatoriaux lorsque dans le composé de formule (I), Am représente Am₂.

Plus particulièrement, le radical Z peut être un groupe phényle, qui peut être non substitué ou éventuellement contenir un ou plusieurs substituants.

Lorsque Z est un groupe phényle, celui-ci peut être mono substitué ou disubstitué notamment en position 2,4 mais aussi par exemple en position 2,3 ou 4,5 ou 3,4 ou 3,5 ; il peut aussi être trisubstitué, notamment en position 2,4,6 mais aussi par exemple en 2,3,4 ou 2,3,5 ou 2,4,5 ou 3,4,5 ; tétrasubstitué, par exemple en 2,3,4,5 ; ou pentasubstitué.

Le radical Z peut également représenter un groupe aromatique bicyclique tel que le 1- ou 2-naphtyle ; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-indényle, dont une ou plusieurs liaisons peuvent être hydrogénées, lesdits groupes pouvant être non substitués ou contenir éventuellement un ou plusieurs substituants tels que : le groupe alkyle, phényle, cyano, hydroxyalkyle, hydroxy, oxo, alkylcarbonylamino, alcoxycarbonyl,

thioalkyle, halogène, alcoxy et trifluorométhyle, dans lesquels les alkyles sont en C₁-C₄.

Le radical Z peut être aussi un groupe pyridyle, thiadiazolyle, indolyle, indazolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, benzotriazolyle, benzofurannyle, benzothiényne, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzoxazinyle, benzodioxinyle, isoxazolyle, benzopyrannyle, thiazolyle, thiényne, furyle, pyrannyle, chroményne, isobenzofurannyle, pyrrolyle, pyrazolyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, indolizinyle, phthalazinyle, quinazolinyle, acridinyle, isothiazolyle, isochromannyle, chromannyle, dont une ou plusieurs doubles liaisons peuvent être hydrogénées, lesdits groupes pouvant être non substitués ou contenir éventuellement un ou plusieurs substituants tels que : le groupe alkyle, phényle, cyano, hydroxyalkyle, hydroxy, alkylcarbonylamino, alcoxycarbonyle, thioalkyle dans lesquels les alkyles sont en C₁-C₄.

Particulièrement, l'invention concerne des composés de formule (I) dans laquelle ;
- Z est Z' et représente :

- un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène ; un trifluorométhyle ; un cyano ; un hydroxy ; un nitro ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un amino non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle ; un benzylamino ; un carboxy ; un (C₁-C₁₀)alkyle ; un (C₃-C₈)cycloalkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ; un (C₁-C₁₀)alcoxy ; un (C₃-C₈)cycloalkyloxy non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ; un mercapto ; un (C₁-C₁₀)alkylthio ; un formyloxy ; un (C₁-C₆)alkylcarbonyloxy ; un formylamino ; un (C₁-C₆)alkylcarbonylamino ; un benzoylamino ; un (C₁-C₄)alcoxycarbonyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyloxycarbonyle ; un (C₃-C₇)cycloalkylcarbonyle ; un carbamoyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un (C₁-C₄)alkyle ; un uréido non substitué ou substitué une ou deux fois en position 3 par un (C₁-C₄)alkyle ou un (C₃-C₇)cycloalkyle ; un (pyrrolidin-1-yl)carbonylamino, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- un naphtyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy ;
- un pyridyle ; un thiényne ; un indolyle ; un quinolyle ; un benzothiényne ; un imidazolyle ;

5 Outre les sels d'ammonium quaternaire, on peut former des sels des composés de formule (I). Ces sels comprennent aussi bien ceux avec des acides minéraux et organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que l'acide picrique ou l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide mandélique ou camphosulfonique, que ceux qui forment des sels pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le maléate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate, le benzènesulfonate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate, le *p*-toluènesulfonate.

10 Les anions X^{\ominus} sont ceux normalement utilisés pour salifier les ions d'ammonium quaternaire, de préférence les ions chlorure, bromure, iodure, acétate, hydrogénosulfate, méthanesulfonate, paratoluènesulfonate, benzènesulfonate.

15 Préférentiellement, on utilise les anions pharmaceutiquement acceptables par exemple le chlorure, le méthanesulfonate ou benzènesulfonate.

Dans la présente description les groupes alkyles ou les groupes alcoxy sont droits ou ramifiés ; par atome d'halogène on entend un atome de chlore, de brome, de fluor ou d'iode.

20 Dans les substituants du groupe Z = phényle, par (C₁-C₁₀)alkyle on entend par exemple un méthyle, un éthyle, un n-propyle, un isopropyle, un n-butyle, un isobutyle, un *sec*-butyle, un *tert*-butyle, un pentyle ou n-pentyle, un hexyle ou n-hexyle, un heptyle ou un n-heptyle, un octyle ou n-octyle, un nonyle ou n-nonyle, un décyle ou n-décyle ; par (C₃-C₈)cycloalkyle éventuellement substitué par un méthyle on entend par exemple un cyclopropyle, un cyclobutyle, un cyclopentyle, un 1-, 2- ou 3-méthylcyclopentyle, un cyclohexyle, un 1-, 2-, 3- ou 4-méthylcyclohexyle, un cycloheptyle, ou un cyclooctyle ; par (C₁-C₁₀)alcoxy on entend par exemple un méthoxy, un éthoxy, un n-propoxy, un isopropoxy, un n-butoxy, un isobutoxy, un *sec*-butoxy, un *tert*-butoxy, un pentyloxy, un hexyloxy, un heptyloxy, un nonyloxy ou un décyloxy ; par (C₃-C₈)cycloalkyloxy éventuellement substitué par un méthyle on entend par exemple un cyclopropyloxy, un cyclohexyloxy, un 1-, 2-, 3- ou 4-méthylcyclohexyloxy, un cycloheptyloxy ou un cyclooctyloxy ; par (C₁-C₁₀)alkylthio on entend par exemple un méthylthio, un éthylthio, un n-propylthio, un isopropylthio, un n-butylthio, un isobutylthio, un *sec*-butylthio, un *tert*-butylthio, un pentylthio, un hexylthio, un heptylthio, un octylthio, un nonylthio ou un décythio ; par (C₁-C₆)alkylcarbonyloxy on entend par exemple un acétyloxy, un propionyloxy, un butyryloxy, un valéryloxy, un caproyloxy, un heptanoyloxy ; par un (C₁-

5 C₆)alkylcarbonylamino on entend par exemple un acétylamino, un propionylamino, un butyrylamino, un isobutyrylamino, un valérylamino, un caproylamino ou un heptanoylamino ; par (C₁-C₄)alcoxycarbonyle on entend par exemple un méthoxycarbonyle, un éthoxycarbonyle, un n-propoxycarbonyle, un isopropoxycarbonyle, un n-butoxycarbonyle, un isobutoxycarbonyle, un sec-butoxycarbonyle ou un tert-butoxycarbonyle ; par (C₃-C₇)cycloalkyloxy-

10 carbonyle on entend par exemple un cyclopropyloxycarbonyle, un cyclobutyloxycarbonyle, un cyclopentyloxycarbonyle, un cyclohexyloxycarbonyle ou un cycloheptyloxycarbonyle.

De manière avantageuse, le radical Z représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, plus particulièrement un atome de chlore, de fluor ou d'iode, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy ; un naphtyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy ; un pyridyle ; un thiényle ; un indolyle ; un quinolyle ; un benzothiényne ; un imidazolyle.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

- A représente un radical bivalent choisi parmi :

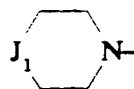
- 20 A₁) -O-CO-
A₂) -CH₂-O-CO-
A₃) -O-CH₂-CO-
A₄) -O-CH₂-CH₂-
A₅) -N(R₁)-CO-
A₆) -N(R₁)-CO-CO-
25 A₇) -N(R₁)-CH₂-CH₂-

dans lesquels :

- R₁ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- Am représente :

i- soit un groupe Am₁ de formule :



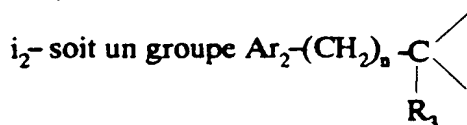
30

dans laquelle J₁ représente :

i₁ - soit un groupe Ar₂-N-CH-
|
R₂

dans lequel :

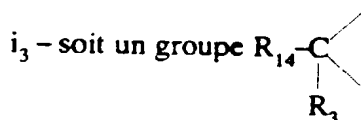
- Ar₂ représente un pyridyle ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C₁-C₄)alkoxy, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- 5 - R₂ représente un hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un benzyle ; un formyle ; un (C₁-C₇)alkylcarbonyle ;



dans lequel :

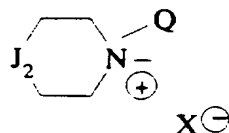
- Ar₂ est tel que défini ci-dessus ;
- 10 - n est 0 ou 1 ;
- R₃ représente un hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un formyle ; un (C₁-C₇)alkylcarbonyle ; un cyano ; un groupe -(CH₂)_q-OH ; un groupe (C₁-C₇)alkyl-O-(CH₂)_q- ; un groupe HCOO-(CH₂)_q- ; un groupe (C₁-C₇)alkyl-COO-(CH₂)_q- ; un groupe (C₁-C₇)alkyl-NHCOO-(CH₂)_q- ; un groupe -NR₄R₅ ; un
- 15 groupe -(CH₂)_q-NR₆COR₇ ; un groupe -(CH₂)_q-NR₆COOR₈ ; un groupe -(CH₂)_q-NR₆SO₂R₉ ; un groupe -(CH₂)_q-NR₆CONR₁₀R₁₁ ; un groupe -CH₂-NR₁₂R₁₃ ; un groupe -CH₂-CH₂-NR₁₂R₁₃ ; un carboxy ; un (C₁-C₇)alcoxycarbonyl ; un groupe -CONR₁₀R₁₁ ; un carboxyméthyle ; un (C₁-C₇)alcoxycarbonylméthyle ; un groupe -CH₂-CONR₁₀R₁₁ ; un 2-aminothiazol-
- 20 4-yle dans lequel l' amino est libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles ;
- ou R₃ constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;
- q est 0, 1 ou 2 ;
- R₄ et R₅ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle
- 25 ; R₅ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un benzyle ou un phényle ; ou R₄ et R₅ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;
- R₆ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- 30 - R₇ représente un hydrogène, un (C₁-C₇)alkyle, un vinyle, un phényle, un benzyle, un pyridyle ou un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ;
- ou R₆ et R₇ ensemble représentent un groupe -(CH₂)_p- ;
- p est 3 ou 4 ;

- R₈ représente un (C₁-C₇)alkyle ou un phényle ;
- R₉ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁-C₇)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C₁-C₇)alcoxy, un carboxy, un (C₁-C₇)alcoxycarbonyle, un (C₁-C₇)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- R₁₀ et R₁₁ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₁₁ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkyle, un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un benzyle ou un phényle ; ou R₁₀ et R₁₁ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;
- R₁₂ et R₁₃ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₁₃ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;



dans lequel :

- R₃ est tel que défini ci-dessus ;
- R₁₄ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle ; R₁₄ peut de plus représenter soit un groupe -CONR₁₅R₁₆ lorsque R₃ représente l'hydrogène, soit un groupe -NR₁₅R₁₆ lorsque R₃ représente un cyano, un carboxy, un (C₁-C₇)alcoxycarbonyle ou un groupe -CONR₁₀R₁₁.
- R₁₅ et R₁₆ représentent chacun indépendamment un (C₁-C₇)alkyle ; ou R₁₅ et R₁₆ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;
- ii- soit un groupe Am₂ de formule :



dans laquelle J₂ représente :



dans lequel :

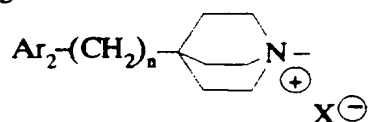
- Ar₃ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- R₂ est tel que défini ci-dessus pour J₁ ;



dans lequel :

- Ar₃ est tel que défini ci-dessus ;
- n est 0 ou 1 ;
- Q représente un (C₁-C₆)alkyle ou un benzyle ; ledit substituant étant soit en position axiale soit en position équatoriale ;
- X[⊖] est un anion ;

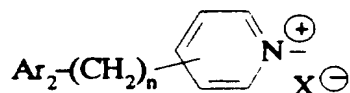
iii- soit un groupe Am₃ de formule :



dans laquelle :

- Ar₂ est tel que défini ci-dessus ;
- n est 0 ou 1 ;
- X[⊖] représente un anion ;

iv- soit un groupe Am₄ de formule :



dans laquelle :

- Ar₂ est tel que défini ci-dessus ;
- n est 0 ou 1 ;
- X[⊖] représente un anion ;
- m est 2 ou 3 ;
- Ar₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou

différents ; un thiényle ; un benzothiényne ; un naphthyle ; un indolyle non substitué ou N-substitué par un (C₁-C₄)alkyle ou un benzyle ;

5 - T représente un groupe choisi parmi : -CH₂-Z, -CH(C₆H₅)₂, -C(C₆H₅)₃ ; T peut de plus représenter le groupe -CO-B-Z lorsque A représente un radical bivalent choisi parmi : -O-CH₂-CH₂- ou -N(R₁)-CH₂-CH₂- ;

- B représente une liaison directe ou un méthylène ;

- Z représente :

10 - un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène ; un trifluorométhyle ; un cyano ; un hydroxy ; un nitro ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alkoxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un amino non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle ; un benzylamino ; un carboxy ; un (C₁-C₁₀)alkyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué
15 une ou plusieurs fois par un méthyle ; un (C₁-C₁₀)alkoxy ; un (C₃-C₇)cycloalkyloxy non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ; un mercapto ; un (C₁-C₁₀)alkylthio ; un (C₁-C₆)alkylcarbonyloxy ; un (C₁-C₆)alkylcarbonylamino ; un benzoylamino ; un (C₁-C₄)alcoxycarbonyl ; un (C₃-C₇)cycloalkylcarbonyl ; un carbamoyl non substitué ou substitué une ou deux fois
20 par un (C₁-C₄)alkyle ; un uréido non substitué ou substitué une ou deux fois en position 3 par un (C₁-C₄)alkyle ou un (C₃-C₇)cycloalkyle ; un (pyrrolidin-1-yl)-carbonylamino, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

- un naphthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alkoxy ;

25 - un pyridyle ; un thiényle ; un indolyle ; un quinolyle ; un benzothiényne ; un imidazolyle ;

ainsi que leurs sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques.

On préfère également les composés de formule (I) dans laquelle :

- A représente un radical bivalent choisi parmi :

- 30 A₁) -O-CO-
A₂) -CH₂-O-CO-
A₃) -O-CH₂-CO-
A₄) -O-CH₂-CH₂-
A₅) -N(R₁)-CO-
35 A₆) -N(R₁)-CO-CO-
A₇) -N(R₁)-CH₂-CH₂-

dans lesquels R_1 représente un hydrogène ou un (C_1-C_4) alkyle ;

- m est 2 ou 3 ;

- Ar_1 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C_1-C_4) alcoxy, un (C_1-C_4) alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiényle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un benzothiényne non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un naphthyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un indolyle non substitué ou N-substitué par un (C_1-C_4) alkyle ou un benzyle ; un imidazolyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un pyridyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un biphényle ;

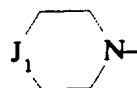
- T représente un groupe choisi parmi : CH_2-Z , $-CH(C_6H_5)_2$, $-C(C_6H_5)_3$; T peut de plus représenter le groupe $-CO-B-Z$ lorsque A représente un radical bivalent choisi parmi : $-O-CH_2-CH_2-$ ou $-N(R_1)-CH_2-CH_2-$;

- B représente une liaison directe ou un méthylène ;

- Z représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique mono-, di- ou tricyclique éventuellement substitué ;

- Am représente :

i- soit un groupe Am_1 de formule :



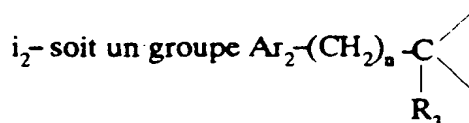
dans laquelle J_1 représente :



dans lequel :

- Ar_2 représente un pyridyle ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C_1-C_4) alcoxy, un (C_1-C_4) alkyle, un trifluorométhyle, un nitro, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiényne ; un pyrimidyle ; un imidazolyle non substitué ou substitué par un (C_1-C_4) alkyle ;

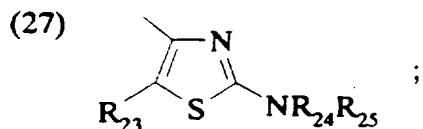
- R_2 représente un hydrogène ; un (C_1-C_7) alkyle ; un benzyle ; un formyle ; un (C_1-C_7) alkylcarbonyle ;

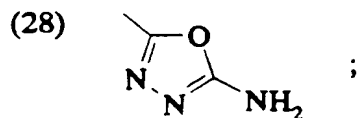


dans lequel :

- Ar₂ est tel que défini ci-dessus ;
- n est 0 ou 1 ;
- R₃ représente un groupe choisi parmi :

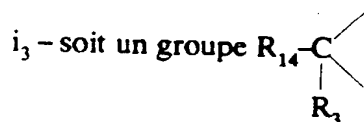
- 5 (1) hydrogène ;
- (2) (C₁-C₇)alkyle ;
- (3) formyle ;
- (4) (C₁-C₇)alkylcarbonyle ;
- (5) cyano ;
- 10 (6) -(CH₂)_q-OH ;
- (7) -(CH₂)_q-O-(C₁-C₇)alkyle ;
- (8) -(CH₂)_q-OCHO ;
- (9) -(CH₂)_q-OCOR₁₇ ;
- (10) -(CH₂)_q-OCONH-(C₁-C₇)alkyle ;
- 15 (11) -NR₄R₅ ;
- (12) -(CH₂)_q-NR₆C(=W₁)R₇ ;
- (13) -(CH₂)_q-NR₆COOR₈ ;
- (14) -(CH₂)_q-NR₆SO₂R₉ ;
- (15) -(CH₂)_q-NR₆C(=W₁)NR₁₀R₁₁ ;
- 20 (16) -CH₂-NR₁₂R₁₃ ;
- (17) -CH₂-CH₂-NR₁₂R₁₃ ;
- (18) -COOH ;
- (19) (C₁-C₇)alcoxycarbonyle ;
- (20) -C(=W₁)NR₁₀R₁₁ ;
- 25 (21) -CH₂-COOH ;
- (22) (C₁-C₇)alcoxycarbonylméthyle ;
- (23) -CH₂-C(=W₁)NR₁₀R₁₁ ;
- (24) -O-CH₂CH₂-OR₁₈ ;
- (25) -NR₆COCOR₁₉ ;
- 30 (26) -CO-NR₂₀-NR₂₁R₂₂ ;





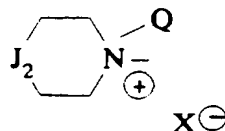
- ou R₃ constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;
- 5 - q est 0, 1 ou 2 ;
- W₁ représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;
- R₄ et R₅ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₅ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un benzyle ou un phényle ; ou R₄ et R₅ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent
- 10 un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₆ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₇ représente un hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un vinyle ; un phényle ; un
- 15 benzyle ; un pyridyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un furyle ; un thiényle ; un pyrrolyle ; un imidazolyle ;
- ou R₆ et R₇ ensemble représentent un groupe -(CH₂)_p- ;
- p est 3 ou 4 ;
- R₈ représente un (C₁-C₇)alkyle ou un phényle ;
- 20 - R₉ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁-C₇)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C₁-C₇)alcoxy, un carboxy, un (C₁-C₇)alcoxycarbonyle, un (C₁-C₇)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino
- 25 libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- R₁₀ et R₁₁ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₁₁ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkyle, un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un benzyle ou un phényle ;
- 30 ou R₁₀ et R₁₁ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;

- 5
- R₁₂ et R₁₃ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₁₃ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;
 - R₁₇ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ;
 - R₁₈ représente un hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un formyle ; un (C₁-C₇)alkylcarbonyle ;
 - R₁₉ représente un (C₁-C₄)alcoxy ;
 - R₂₀ représente un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ;
 - 10 - R₂₁ et R₂₂ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ;
 - ou bien R₂₁ et R₂₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi la pyrrolidine, la pipéridine ou la morpholine ;
 - R₂₃ représente un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ;
 - 15 - R₂₄ et R₂₅ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₂₅ peut de plus représenter un formyle ou un (C₁-C₇)alkylcarbonyle ;



dans lequel :

- 20
- R₃ est tel que défini ci-dessus ;
 - R₁₄ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle ; R₁₄ peut de plus représenter soit un groupe -CONR₁₅R₁₆ lorsque R₃ représente l'hydrogène, soit un groupe -NR₁₅R₁₆ lorsque R₃ représente un cyano, un carboxy, un (C₁-C₇)alcoxycarbonyle ou un groupe -C(=W₁)NR₁₀R₁₁ ;
 - 25 - R₁₅ et R₁₆ représentent chacun indépendamment un (C₁-C₇)alkyle ; ou R₁₅ et R₁₆ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;
 - ii- soit un groupe Am₂ de formule :



30 dans laquelle J₂ représente :



dans lequel :

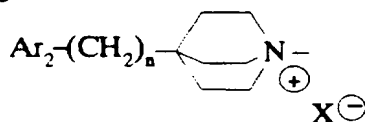
- Ar₃ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- R₂ est tel que défini ci-dessus pour J₁ ;



dans lequel :

- Ar₃ est tel que défini ci-dessus ;
- n est 0 ou 1 ;
- Q représente un (C₁-C₆)alkyle ou un benzyle ; ledit substituant étant soit en position axiale soit en position équatoriale ;
- X[⊖] est un anion ;

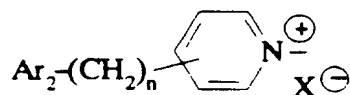
iii- soit un groupe Am₃ de formule :



dans laquelle :

- Ar₂ est tel que défini ci-dessus ;
- n est 0 ou 1 ;
- X[⊖] représente un anion ;

iv- soit un groupe Am₄ de formule :

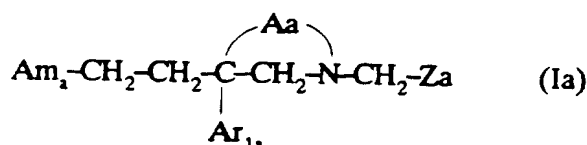


dans laquelle :

- Ar₂ est tel que défini ci-dessus ;
- n est 0 ou 1 ;
- X[⊖] représente un anion ;

ainsi que leurs sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques.

Un autre groupe de composés préférés selon la présente invention sont ceux de formule :



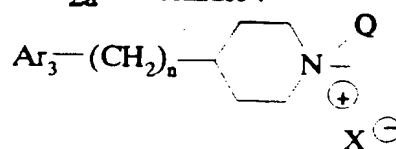
dans laquelle :

- Aa représente un radical bivalent choisi parmi : -O-CO- ; -CH₂-O-CO- ; -O-CH₂-CO- ; -N(R₁)-CO- ou -N(R₁)-CO-CO- ;

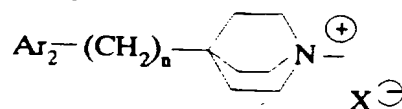
5 dans lesquels R₁ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- Am_a représente :

* soit un groupe Am_{2a} de formule :



* soit un groupe Am₃ de formule :

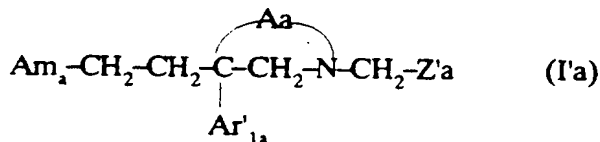


10

- n est 0 ou 1 ;
- Q est tel que défini précédemment pour un composé de formule (I) et est en position axiale ;
- X[⊖] représente un anion pharmaceutiquement acceptable ;
- Ar₂ et Ar₃ sont tels que définis précédemment pour un composé de formule (I) ;
- Ar_{1a} représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- Za représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₁₀)alkyle, un (C₁-C₁₀)alcoxy, un hydroxy, lesdits substituants étant identiques ou différents.

20

Parmi ces composés, ceux de formule :



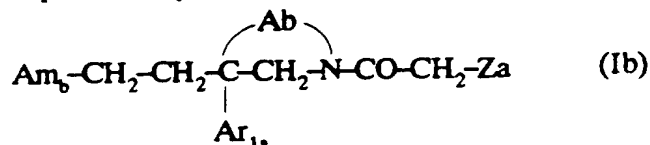
25

dans laquelle :

- Aa et Am_a sont tels que définis ci-dessus pour un composé de formule (Ia) ;

- Ar'_{1a} représente un 3,4-dichlorophényle ou un 3,4-difluorophényle ;
 - Z'a représente un 3,5-bis(trifluorométhyl)phényle, un 3,5-diméthylphényle ou un 2,4-bis(trifluorométhyl)phényle ;
- sont particulièrement préférés.

5 Un autre groupe de composés préférés selon l'invention sont ceux de formule :

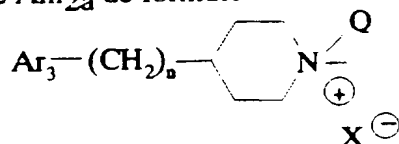


dans laquelle :

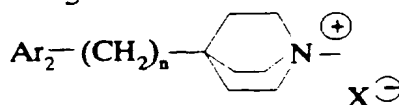
- Ab représente le radical bivalent -O-CH₂-CH₂- ; -N(R₁)-CH₂-CH₂- ou -O-CH₂- ; dans lequel R₁ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

10 - Am_b représente :

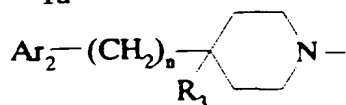
* soit un groupe Am_{2a} de formule :



* soit un groupe Am₃ de formule :

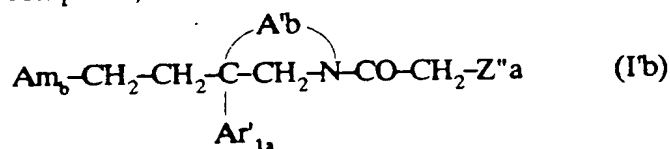


15 * soit un groupe Am_{1a} de formule :



- n est 0 ou 1 ;
 - Q est tel que défini précédemment pour un composé de formule (I) et est en position axiale ;
 - X[⊖] représente un anion pharmaceutiquement acceptable ;
 - Ar₂, Ar₃ et R₃ sont tels que définis précédemment pour un composé de formule (I) ;
 - Ar_{1a} et Za sont tels que définis précédemment ;
- et leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

Parmi ces composés, ceux de formule :



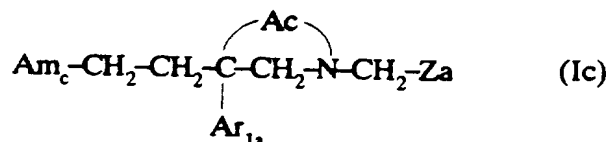
25

dans laquelle :

- 5
- Am_b est tel que défini ci-dessus pour un composé de formule (Ib) ;
 - $A'b$ représente le radical bivalent $-O-CH_2-CH_2-$ ou $-N(R_1)-CH_2-CH_2-$;
 - Ar'_{1a} est tel que défini ci-dessus pour un composé de formule (I'a) ;
 - $Z''a$ représente un phényle substitué en position 3 par un halogène ou un groupe (C_1-C_{10}) alcoxy ;

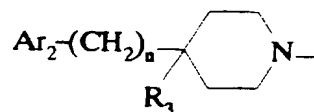
et leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, sont particulièrement préférés.

Un autre groupe de composés préférés selon l'invention sont ceux de formule :



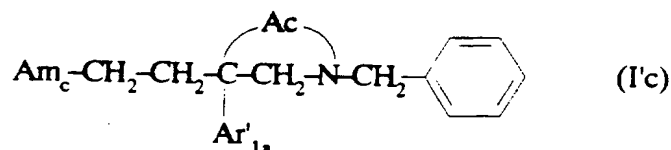
dans laquelle :

- 10
- Ac représente un radical bivalent choisi parmi : $-O-CH_2-CO-$; $-CH_2-O-CO-$ ou $-O-CO-$;
 - Am_c représente un groupe Am_{1a} de formule :



- 15
- n est 0 ou 1 ;
 - Ar_2 et R_3 sont tels que définis précédemment pour un composé de formule (I) ;
 - Ar_{1a} et Za sont tels que définis précédemment ;
- et leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

Parmi ces composés, ceux de formule :

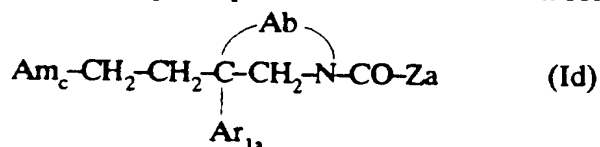


20

dans laquelle :

- Ac , Am_c , Ar'_{1a} sont tels que définis précédemment ;
- et leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, sont particulièrement préférés.

Un autre groupe de composés préférés selon l'invention sont ceux de formule :

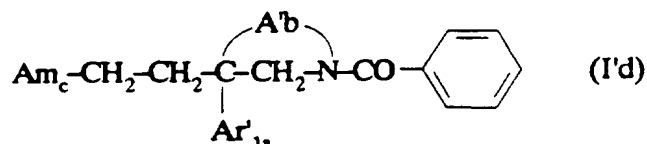


25

dans laquelle :

- Ab , Am_c , Ar_{1a} , et Za sont tels que définis précédemment ;
- et leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

Parmi ces composés, ceux de formule :



5

dans laquelle :

- A'b, Am_c et Ar'_{1a} sont tels que définis précédemment ;
et leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, sont particulièrement préférés.

Parmi les composés de formule (Ia), (I'a) ci-dessus on préfère tout
particulièrement ceux dans lesquels Ar₂ représente un pyridyle ; un phényle non
substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome
d'halogène, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle,
lesdits substituants étant identiques ou différents ;
et leurs sels avec des acides minéraux ou organiques

Parmi les composés de formule (I'b), (Ic), (I'c) et (I'd) ci-dessus, on préfère tout
particulièrement ceux dans lesquels :

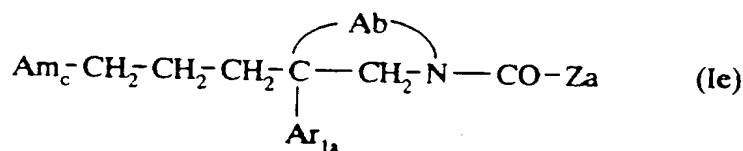
- Ar₂ représente un pyridyle ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs
fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un
(C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant
identiques ou différents ;
- R₃ représente un hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un formyle ; un (C₁-
C₇)alkylcarbonyle ; un cyano ; un groupe -(CH₂)_q-OH ; un groupe (C₁-C₇)alkyl-
O-(CH₂)_q- ; un groupe HCOO-(CH₂)_q- ; un groupe (C₁-C₇)alkyl-COO-
(CH₂)_q- ; un groupe (C₁-C₇)alkyl-NHCOO-(CH₂)_q- ; un groupe -NR₄R₅ ; un
groupe -(CH₂)_q-NR₆COR₇ ; un groupe -(CH₂)_q-NR₆COOR₈ ; un groupe
-(CH₂)_q-NR₆SO₂R₉ ; un groupe -(CH₂)_q-NR₆CONR₁₀R₁₁ ; un groupe -CH₂-
NR₁₂R₁₃ ; un groupe -CH₂-CH₂-NR₁₂R₁₃ ; un carboxy ; un (C₁-
C₇)alcoxycarbonyle ; un groupe -CONR₁₀R₁₁ ; un carboxyméthyle ; un (C₁-
C₇)alcoxycarbonylméthyle ; un groupe -CH₂-CONR₁₀R₁₁ ; un 2-aminothiazol-
4-yle dans lequel l'amino est libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles ;
- ou R₃ constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et
l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;
- q est 0, 1 ou 2 ;
et leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

Parmi les composés de formules (Ib) et (Id), on préfère tout particulièrement ceux dans lesquels Ab représente le radical bivalent $-O-CH_2-CH_2-$ et $-N(R_1)-CH_2-CH_2-$;

- Ar₂ représente un pyridyle ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- R₃ représente un hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un formyle ; un (C₁-C₇)alkylcarbonyle ; un cyano ; un groupe $-(CH_2)_q-OH$; un groupe (C₁-C₇)alkyl- $O-(CH_2)_q-$; un groupe $HCOO-(CH_2)_q-$; un groupe (C₁-C₇)alkyl-COO- $(CH_2)_q-$; un groupe (C₁-C₇)alkyl-NHCOO- $(CH_2)_q-$; un groupe $-NR_4R_5$; un groupe $-(CH_2)_q-NR_6COR_7$; un groupe $-(CH_2)_q-NR_6COOR_8$; un groupe $-(CH_2)_q-NR_6SO_2R_9$; un groupe $-(CH_2)_q-NR_6CONR_{10}R_{11}$; un groupe $-CH_2-NR_{12}R_{13}$; un groupe $-CH_2-CH_2-NR_{12}R_{13}$; un carboxy ; un (C₁-C₇)alcoxycarbonyle ; un groupe $-CONR_{10}R_{11}$; un carboxyméthyle ; un (C₁-C₇)alcoxycarbonylméthyle ; un groupe $-CH_2-CONR_{10}R_{11}$; un 2-aminothiazol-4-yle dans lequel l'amino est libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles ;
- ou R₃ constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;
- q est 0, 1 ou 2 ;

et leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

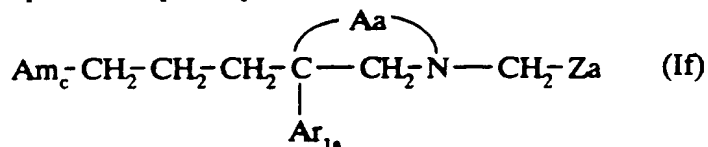
Un autre groupe de composés préférés selon l'invention sont ceux de formule :



dans laquelle :

- Ab, Am_c, Ar_{1a}, et Za sont tels que définis précédemment ;
- et leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

Un autre groupe de composés préférés selon l'invention sont ceux de formule :



dans laquelle :

- Aa, Am_c, Ar_{1a}, et Za sont tels que définis précédemment ;

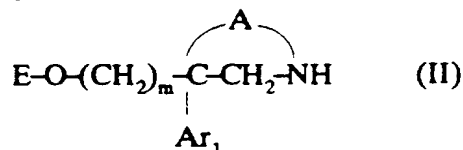
5 et leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

Le 4-benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-[4-(N',N'-diméthyluréido)-4-phényl pipérid-1-yl]éthyl]morpholine, sous forme optiquement pure, préférentiellement sous forme de l'isomère (+) et ses sels avec des acides minéraux ou organiques sont tout particulièrement préférés.

10 Le 5-(3,4-difluorophényl)-5-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one, avec un anion pharmaceutiquement acceptable, sous forme optiquement pure, préférentiellement sous forme de l'isomère (+), est tout particulièrement préféré.

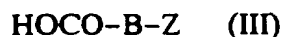
15 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé pour la préparation des composés de formule (I) et de leurs sels, caractérisé en ce que :

1) on traite un composé de formule :



dans laquelle m, Ar₁ et A sont tels que définis précédemment pour un composé de formule (I) et E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur,

20 - soit avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



dans laquelle B et Z sont tels que définis précédemment pour (I), lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CO-B-Z,

- soit avec un dérivé halogéné de formule :



dans laquelle Z est tel que défini précédemment, et Hal représente un halogène, préférentiellement le brome ou le chlore, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CH₂-Z,

- soit avec un dérivé halogéné de formule :

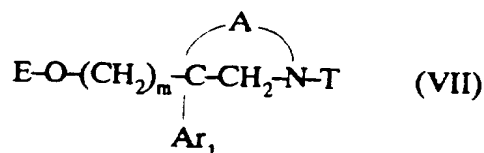


lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe -CH(C₆H₅)₂,

- soit avec un dérivé halogéné de formule :

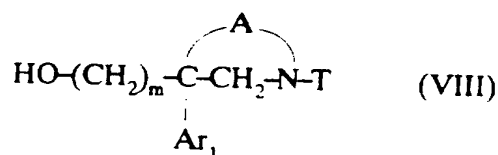


lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe $-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, pour obtenir un composé de formule :

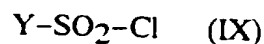


5

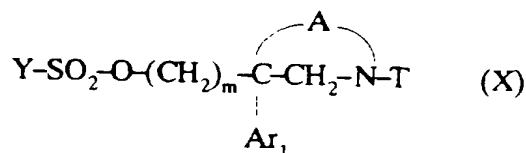
2) on élimine éventuellement le groupe O-protecteur par action d'un acide ou d'une base, pour obtenir l'alcool de formule :



3) on traite l'alcool (VIII) avec un composé de formule :



dans laquelle Y représente un groupe méthyle, phényle, tolyle, trifluorométhyle, pour obtenir un composé de formule :



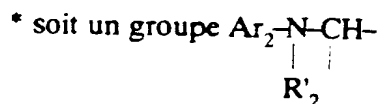
10

4) on fait réagir le composé (X) :

- soit avec une amine secondaire cyclique de formule :

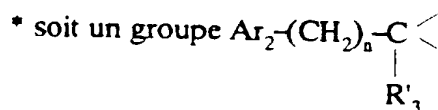


dans laquelle J'₁ représente :

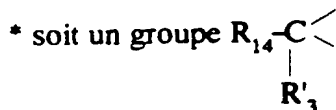


20

dans lequel Ar₂ est tel que défini pour (I) et R'₂ représente soit R₂ tel que défini pour (I) soit un précurseur de R₂ ;

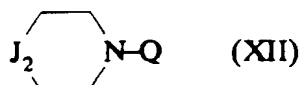


dans lequel Ar_2 et n sont tels que définis pour (I) et R'_3 représente soit R_3 tel que défini pour (I), soit un précurseur de R_3 , étant entendu que lorsque R'_3 représente un hydroxyle ou un amino, ces groupes peuvent être protégés ;



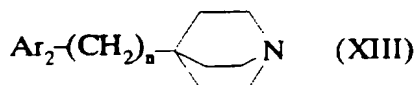
5 dans lequel R_{14} est tel que défini pour (I) et R'_3 est tel que défini ci-dessus ;

- soit avec une amine tertiaire de formule :



dans laquelle J_2 et Q sont tels que définis pour (I) ;

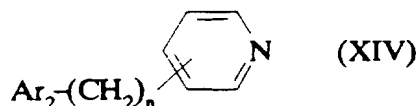
- soit avec une amine tertiaire cyclique de formule :



10

dans laquelle Ar_2 et n sont tels que définis pour (I) ;

- soit avec un composé de formule :



dans laquelle Ar_2 et n sont tels que définis pour (I) ;

15

et

5) - soit, lorsqu'on utilise une amine secondaire cyclique de formule (XI), et après déprotection éventuelle du groupe hydroxy ou du groupe amino représenté par R'_3 ou transformation éventuelle de R'_2 en R_2 ou de R'_3 en R_3 , on transforme éventuellement le produit ainsi obtenu en un de ses sels ;

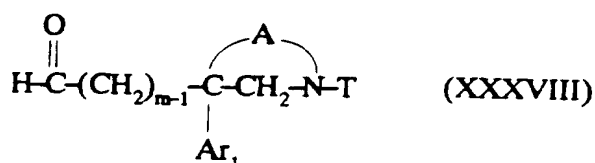
20

- soit, lorsqu'on utilise une amine tertiaire de formule (XII) ou une amine tertiaire cyclique de formule (XIII) ou un composé de formule (XIV), on isole le produit ainsi obtenu sous forme d'un sulfonate et éventuellement d'un sel d'acide sulfonique ou bien, éventuellement on échange l'anion et éventuellement le sel d'acide ainsi obtenu avec un autre anion et éventuellement un autre sel d'acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

25

Selon une variante du procédé, lorsque Am représente un groupe Am_1 ,

1') on oxyde un composé de formule (VIII) tel que défini précédemment pour obtenir un composé de formule :

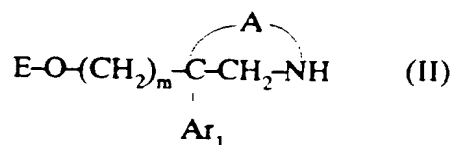


dans laquelle m, Ar₁, A et T sont tels que définis pour un composé de formule (I),

2') on fait réagir le composé de formule (XXXVIII) avec un composé de formule (XI) tel que défini précédemment en présence d'un acide, puis on réduit le sel d'iminium formé intermédiairement au moyen d'un agent réducteur ; et

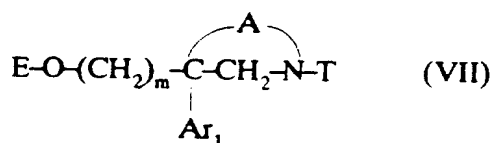
3') après déprotection éventuelle des groupes hydroxyles ou des groupes aminés ou transformation éventuelle de R'₂ en R₂ ou de R'₃ en R₃, on transforme éventuellement le produit ainsi obtenu en l'un de ses sels.

Les composés de formule :



sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique sont nouveaux et font partie de l'invention.

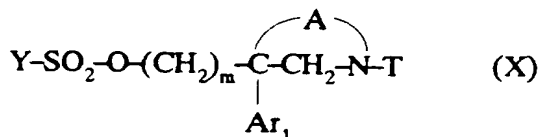
Les composés de formule :



sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique sont nouveaux et font partie de l'invention.

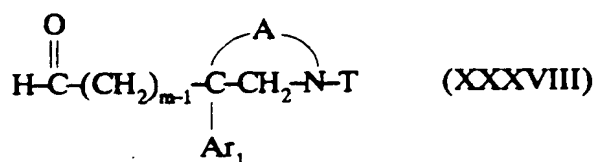
Les composés de formule (II) et (VII) dans lesquels E représente l'hydrogène sont particulièrement préférés.

Les composés de formule :



sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique sont nouveaux et font partie de l'invention.

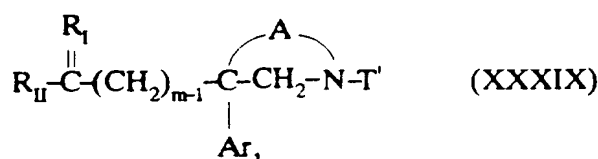
Les composés de formule :



sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique sont nouveaux et font partie de l'invention.

5 Dans les formules (II), (VII), (X) et (XXXVIII), m et les groupes E, A, Ar₁ T et Y ont les définitions données ci-dessus.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet des composés de formule :



10 dans laquelle :

- m, Ar₁, A sont tels que définis pour un composé de formule (I) ;
- R_I représente deux atomes d'hydrogène et R_{II} représente :
 - soit un groupe -O-E dans lequel E représente un atome d'hydrogène ou un groupe O-protecteur,
 - 15 - soit un groupe -O-SO₂-Y dans lequel Y représente un groupe méthyle, phényle, tolyle ou trifluorométhyle ;
 - ou bien R_I représente un atome d'oxygène et R_{II} représente un atome d'hydrogène;
 - T' représente T tel que défini pour un composé de formule (I), T' peut de plus représenter l'hydrogène lorsque à la fois R_I représente 2 atomes d'hydrogène et R_{II} représente un groupe -O-E ;

20

sous forme énantiomériquement pure ou sous forme de racémique.

Ainsi, lorsque E représente un groupe O-protecteur, celui-ci est choisi parmi les groupes O-protecteurs classiques bien connus de l'homme de l'art, tels que, par exemple, le tétrahydropyran-2-yle, le benzoyle ou un (C₁-C₄)alkylcarbonyle.

25

Les groupes O-protecteurs éventuellement utilisés pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R₃ représente un hydroxy sont les groupes O-protecteurs classiques bien connus de l'homme de l'art tels que définis ci-dessus pour E.

Les groupes N-protecteurs éventuellement utilisés pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R₃ représente un amino sont les groupes N-protecteurs classiques bien connus de l'homme de l'art tels que, par exemple, le groupe trityle, méthoxytrityle, *tert*-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle.

30

De façon particulière, lorsqu'on utilise comme groupe O-protecteur un groupe acétyle, le composé de formule (I) obtenu représente le produit final dans lequel R₃ représente un acétoxy ou lorsqu'on utilise comme groupe N-protecteur un groupe *tert*-butoxycarbonyle, le composé de formule (I) obtenu représente le produit final dans lequel R₃ représente un *tert*-butoxycarbonylamino.

Dans l'étape 1), comme dérivé fonctionnel de l'acide (III), on utilise l'acide lui-même, ou bien un des dérivés fonctionnels qui réagissent avec les amines, par exemple un anhydride, un anhydride mixte, le chlorure d'acide, ou un ester activé, comme l'ester de paranitrophényle.

Lorsqu'on met en oeuvre l'acide de formule (III) lui-même, on opère en présence d'un agent de couplage utilisé en chimie peptidique tel que le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la N,N-diisopropyléthylamine, dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane ou le N,N-diméthylformamide à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

Lorsqu'on utilise un chlorure d'acide, la réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane ou le benzène, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la N-méthylmorpholine et à une température comprise entre -60°C et la température ambiante.

Lorsqu'on utilise un dérivé halogéné de formule (IV), (V) ou (VI), la réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le N,N-diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde en présence d'une base telle que le *tert*-butylate de potassium, l'hydrure de sodium ou le diisopropylamidure de lithium et à une température comprise entre 0°C et 80°C.

Le composé de formule (VII) ainsi obtenu est éventuellement déprotégé à l'étape 2) selon les méthodes connues de l'homme de l'art. Par exemple, lorsque E représente un groupe tétrahydropyran-2-yle, la déprotection s'effectue par hydrolyse acide en utilisant l'acide chlorhydrique dans un solvant tel que l'éther, le méthanol ou le mélange de ces solvants, ou en utilisant le *p*-toluènesulfonate de pyridinium dans un solvant tel que le méthanol ou encore, en utilisant une résine Amberlyst® dans un solvant tel que le méthanol. La réaction s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant. Lorsque E représente un groupe benzoyle ou un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle, la déprotection s'effectue par hydrolyse en milieu alcalin en utilisant par exemple un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium ou l'hydroxyde de lithium, dans

un solvant inerte tel que l'eau, le méthanol, l'éthanol, le dioxane ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

A l'étape 3) la réaction de l'alcool de formule (VIII) avec un chlorure de sulfonyle de formule (IX) s'effectue en présence d'une base telle que la triéthylamine, la pyridine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine, dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le benzène ou le toluène, à une température comprise entre -20°C et la température de reflux du solvant.

Le composé de formule (X) ainsi obtenu est mis en réaction à l'étape 4), avec un composé de formule (XI), (XII), (XIII) ou (XIV) selon des modes opératoires différents.

Lorsqu'on fait réagir un composé de formule (X) avec un composé de formule (XI), la réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le N,N-diméthylformamide, l'acétonitrile, le chlorure de méthylène, le toluène ou l'isopropanol et en présence ou en l'absence d'une base. Lorsqu'on utilise une base, celle-ci est choisie parmi les bases organiques telles que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine ou parmi les carbonates ou bicarbonates de métal alcalin tels que le carbonate de potassium, le carbonate de sodium ou le bicarbonate de sodium. En l'absence de base, la réaction s'effectue en utilisant un excès du composé de formule (XI) et en présence d'un iodure de métal alcalin tel que l'iodure de potassium ou l'iodure de sodium. Lorsque dans le composé de formule (X), -A- représente le radical bivalent -O-CO- ou -CH₂-O-CO-, la réaction s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et 80°C. Lorsque dans le composé de formule (X) -A- représente le radical bivalent -O-CH₂-CO-, -O-CH₂-CH₂-, -N(R₁)-CO-CO-, -N(R₁)-CH₂-CH₂-, -N(R₁)-CO- ou -O-CH₂-, la réaction s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et 100°C.

Lorsqu'on fait réagir un composé de formule (X) avec un composé de formule (XII) ou (XIII), la réaction s'effectue dans un solvant aprotique polaire tel que l'acétonitrile, le N,N-diméthylformamide, ou le N,N-diméthylphénylacétamide ou dans un éther tel que le tétrahydrofurane, le dioxane ou le méthyl-*tert*-butyléther ou dans une cétone telle que la méthyléthylcétone. Lorsque dans le composé de formule (X), -A- représente le radical bivalent -O-CO- ou -CH₂-O-CO-, la réaction s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et 60°C. Lorsque dans le composé de formule (X) -A- représente le radical bivalent -O-CH₂-CO-, -O-CH₂-CH₂-, -N(R₁)-CO-CO-, -N(R₁)-CH₂-CH₂-, -N(R₁)-CO- ou -O-CH₂,

la réaction s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et 100°C.

5 Lorsqu'on fait réagir un composé de formule (X) avec un composé de formule (XIV), la réaction s'effectue dans un solvant aprotique polaire tel que l'acétonitrile, le N,N-diméthylformamide, le N,N-diméthylphénylacétamide ou dans un éther tel que le tétrahydrofurane, le dioxane ou le méthyl-*tert*-butyléther ou dans une cétone telle que la méthyléthylcétone. La réaction s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et 100°C.

10 Selon la variante du procédé, à l'étape 1') on soumet un alcool de formule (VIII) à une oxydation pour obtenir un aldéhyde de formule (XXXVIII). La réaction d'oxydation s'effectue en utilisant par exemple le chlorure d'oxalyde, le diméthylsulfoxyde et la triéthylamine dans un solvant tel que de dichlorométhane et à une température comprise entre -78°C et la température ambiante.

15 Puis à l'étape 2'), on fait réagir le composé de formule (XI) avec un aldéhyde de formule (XXXVIII) en présence d'un acide tel que l'acide acétique, dans un solvant alcoolique tel que le méthanol, pour former *in-situ* une imine intermédiaire qui est réduite chimiquement en utilisant par exemple le cyanoborohydrure de sodium ou catalytiquement en utilisant l'hydrogène et un catalyseur tel que le palladium sur charbon ou le nickel de Raney®.

20 On obtient finalement après déprotection éventuelle des groupes hydroxyles ou des groupes aminés, ou transformation éventuelle de R'₂ en R₂ et R'₃ en R₃, les composés de formule (I) selon l'invention.

Les produits de formule (I) ainsi obtenus sont :

- 25 - soit isolés sous forme de base libre ou de sel, selon les techniques classiques, lorsque Am représente Am₁,
- soit, lorsque Am représente Am₂, Am₃ ou Am₄, isolés sous forme de sulfonate (YSO₃[⊖]) ou bien l'anion sulfonate du sel quaternaire ainsi obtenu est éventuellement échangé avec un autre anion pharmaceutiquement acceptable.

30 Lorsque le composé de formule (I) dans laquelle Am représente Am₁ est obtenu sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un éther tel que l'éther diéthylique ou dans un alcool tel que le propan-2-ol ou dans l'acétone ou dans le dichlorométhane, avec une solution de l'acide choisi dans le même solvant, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques classiques.

Ainsi, on prépare par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, l'oxalate, le maléate, le fumarate, le naphthalène-2-sulfonate, le benzènesulfonate.

5 A la fin de la réaction, les composés de formule (I) dans laquelle Am représente Am₁ peuvent être isolés sous forme d'un de leurs sels, par exemple le chlorhydrate, ou l'oxalate ; dans ce cas, s'il est nécessaire, la base libre peut être préparée par neutralisation dudit sel avec une base minérale ou organique, telle que l'hydroxyde de sodium ou la triéthylamine ou avec un carbonate ou bicarbonate alcalin, tel que le carbonate ou bicarbonate de sodium ou de potassium.

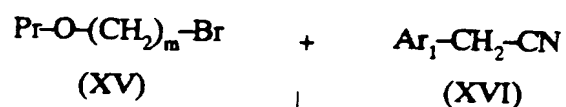
10 L'anion sulfonate YSO₃[⊖] issu de la réaction entre le composé de formule (XII), (XIII) ou (XIV) et le composé de formule (X) peut être échangé, in situ ou après isolement du composé de formule (I) dans laquelle Am représente un groupe Am₂, Am₃ ou Am₄ dans lequel X[⊖] est l'ion YSO₃[⊖], par un autre anion X[⊖], selon les méthodes conventionnelles, par exemple par échange en solution avec une solution saturée de chlorure de sodium ou avec une solution d'acide chlorhydrique lorsque X[⊖]
15 représente un anion chlorure ou par échange de l'anion par élution du composé (I) sur une résine échangeuse d'ion, par exemple l'Amberlite IRA68[®] ou Duolite A375[®].

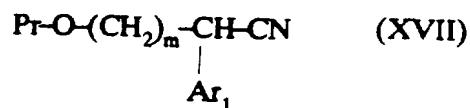
A la fin de la réaction, les composés de formule (I) dans laquelle Am représente Am₂ sont obtenus sous forme d'un mélange des isomères axiaux et équatoriaux. Les
20 isomères sont séparés selon les méthodes habituelles, par exemple, par chromatographie ou par recristallisation.

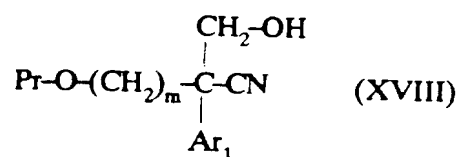
Les composés de formule (II) se préparent selon différents modes opératoires.

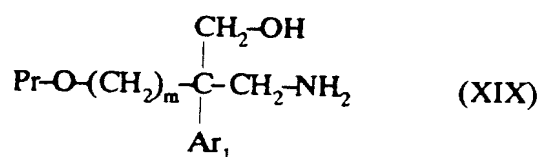
Les composés de formule (II) dans laquelle -A- représente le radical bivalent -CH₂-O-CO- et E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur se préparent
25 selon le SCHEMA 1 ci-après dans lequel m et Ar₁ sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Pr désigne un groupe O-protecteur tel que défini ci-dessus pour E.

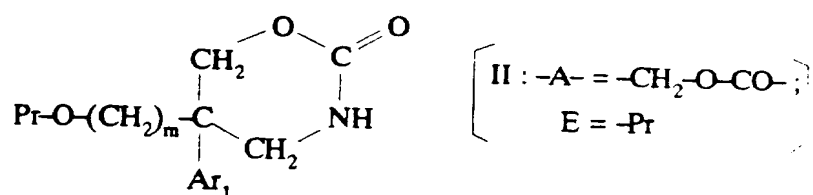
SCHEMA 1

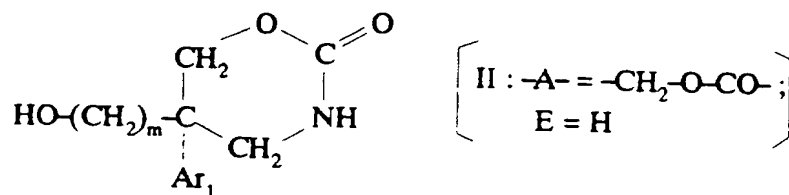


$$\downarrow \underline{a1}$$


$$\downarrow \underline{b1}$$


$$\downarrow \underline{c1}$$


$$\downarrow \underline{d1}$$


$$\downarrow \underline{e1}$$


A l'étape a1 du SCHEMA 1, on fait réagir un composé de formule (XV) avec un composé de formule (XVI) selon la méthode décrite dans les demandes de brevet EP-A-0428434 et EP-A-0474561.

5 Le composé (XVII) ainsi obtenu est mis en réaction à l'étape b1 avec une solution aqueuse de formaldéhyde, en présence d'une base telle que le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène, dans un solvant tel que le 1,2-diméthoxyéthane, et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

10 Le dérivé nitrile de formule (XVIII) est réduit à l'étape c1 pour obtenir l'amine primaire de formule (XIX). Cette réduction peut s'effectuer au moyen d'hydrogène, en présence d'un catalyseur tel que le nickel de Raney[®], l'oxyde de platine ou le palladium sur charbon, dans un solvant inerte tel qu'un alcool, l'éthanol par exemple, seul ou en mélange avec de l'ammoniaque, ou au moyen d'un agent réducteur tel que l'hydru

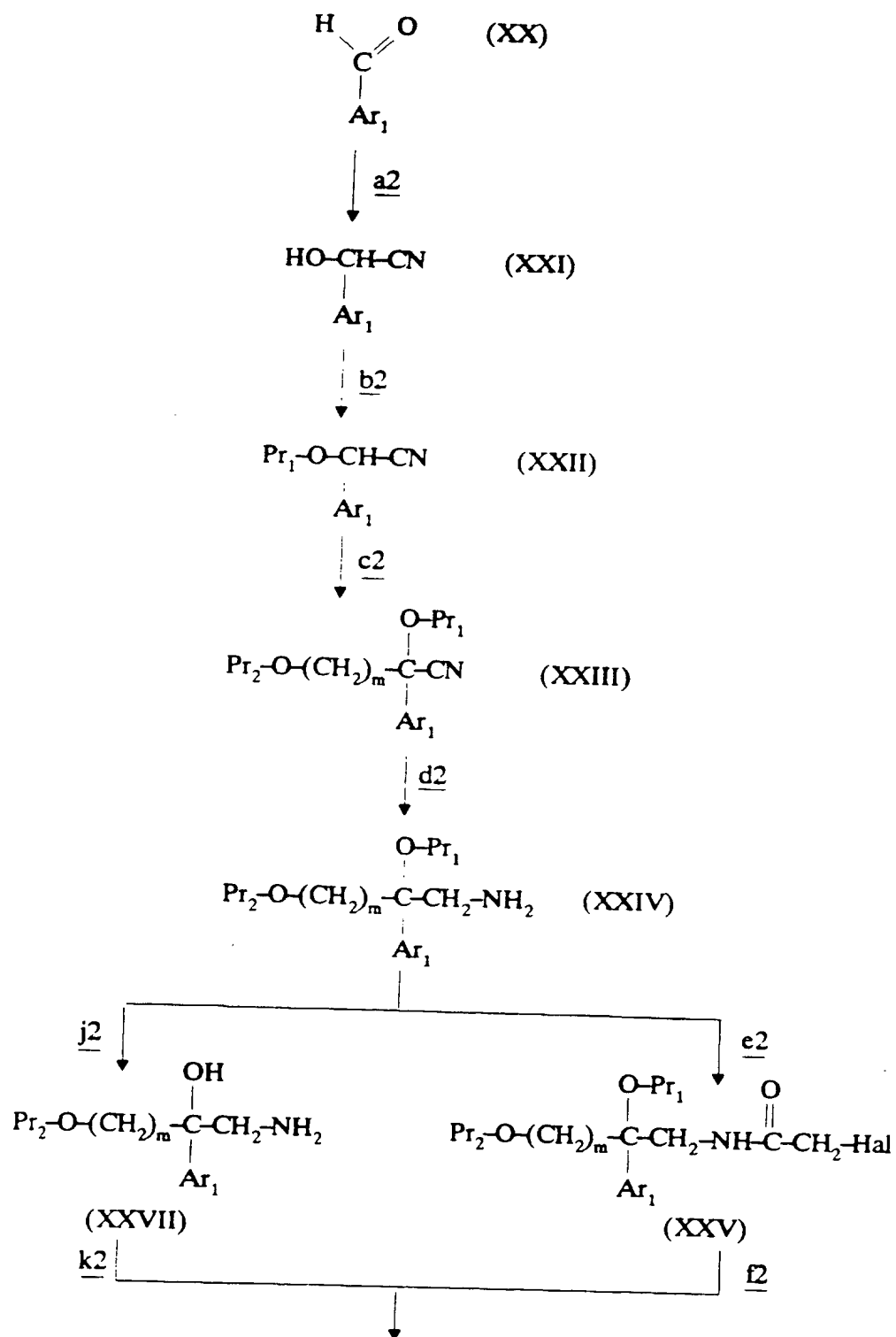
15 l'hydru

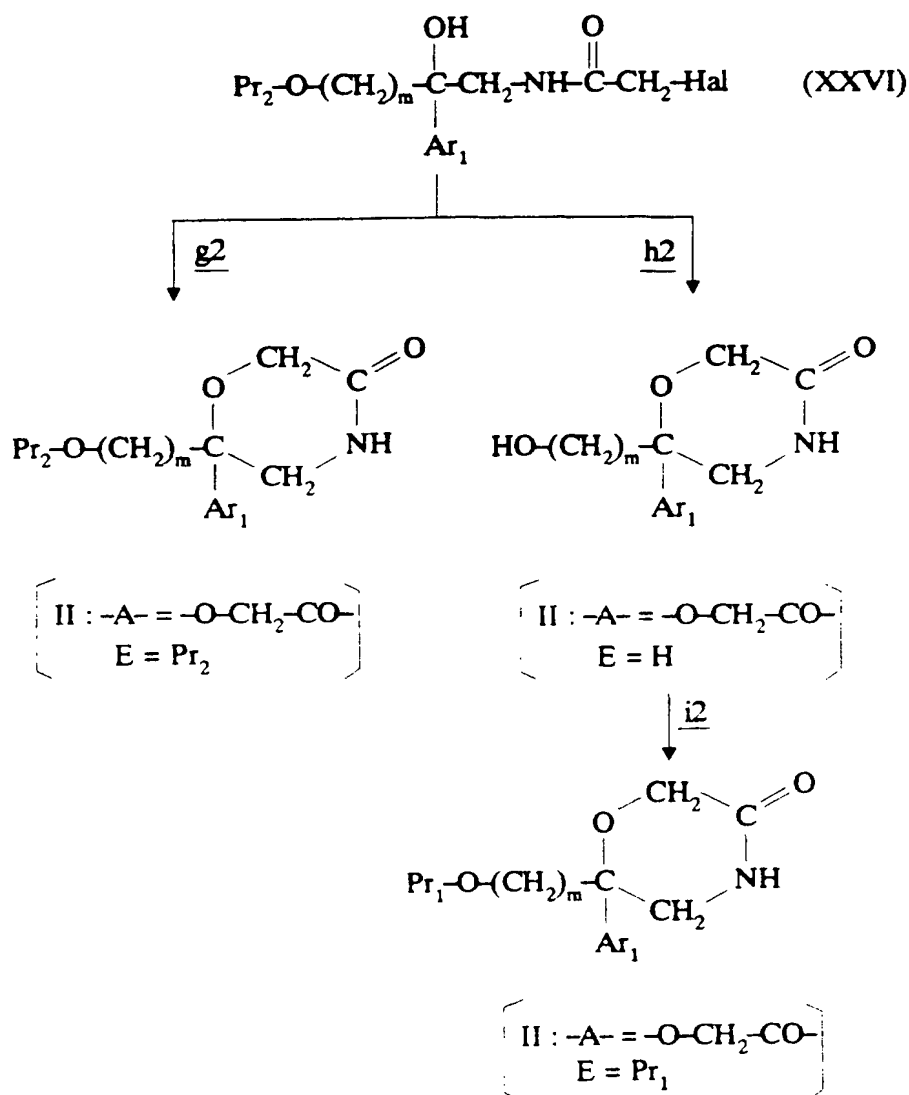
Le composé (XIX) est mis en réaction à l'étape d1 avec un dérivé réactif de l'acide carbonique tel que le phosgène en solution dans le toluène, le 1,1'-carbonyldiimidazole, en présence d'une base telle que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine, dans un solvant chloré tel que le dichlorométhane, le 1,2-dichloroéthane ou un éther tel que le tétrahydrofurane, et à une température comprise entre -70°C et la température ambiante pour obtenir un composé de formule (II) attendue dans laquelle E représente un groupe O-protecteur.

25 Par hydrolyse, selon les méthodes décrites précédemment, on élimine le groupe O-protecteur (étape e1) et obtient le composé de formule (II) dans laquelle E représente l'hydrogène.

30 Les composés de formule (II) dans laquelle -A- représente le radical bivalent -O-CH₂-CO- et E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur se préparent selon le SCHEMA 2 ci-après dans lequel m et Ar₁ sont tels que définis pour un composé de formule (I). Pr₁ et Pr₂ représentent le groupe O-protecteur Pr tel que défini ci-dessus pour E, plus particulièrement Pr₁ représente un groupe O-protecteur hydrolysable en milieu acide, Pr₂ représente un groupe O-protecteur hydrolysable en milieu basique.

SCHEMA 2





A l'étape a2 du SCHEMA 2, la synthèse d'une cyanhydrine de formule (XXI) à partir d'un aldéhyde de formule (XX) s'effectue selon les méthodes bien connues de l'homme de l'art telle que par exemple celle décrite dans Organic Syntheses ; Wiley, New-York, 1932 ; Collect. vol. 1, p. 336, ou par adaptation de cette méthode en utilisant l'action du métabisulfite de sodium et du cyanure de potassium en solution aqueuse.

A l'étape b2, le groupe hydroxy du composé de formule (XXI) est protégé selon les méthodes connues de l'homme de l'art.

Le composé de formule (XXII) ainsi obtenu est traité à l'étape c2 par une base forte telle que le diisopropylamidure de lithium, le *tert*-butylate de potassium ou l'hydruide de sodium pour fournir un carbanion qui est mis en réaction avec un composé

5 de formule $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{Pr}_2$, dans laquelle Hal représente un halogène de préférence le brome ou le chlore, pour obtenir le composé de formule (XXIII). La réaction s'effectue dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane, éther diéthylique, 1,2-diméthoxyéthane par exemple) ou un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) ou un hydrocarbure aromatique (toluène, xylène par exemple) à une température comprise entre -70°C et $+60^\circ\text{C}$.

Le dérivé nitrile de formule (XXIII) est réduit à l'étape d2 selon les méthodes précédemment décrites, pour obtenir l'amine primaire de formule (XXIV).

10 A l'étape e2, le composé de formule (XXIV) est mis en réaction, avec un composé de formule $\text{Hal}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{Hal}$ dans laquelle Hal représente un halogène, de préférence le chlore ou le brome, en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire (triéthylamine, N-méthylmorpholine, pyridine par exemple) pour obtenir un composé de formule (XXV). La réaction s'effectue dans un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, dichloroéthane, chloroforme par exemple), un éther
15 (tétrahydrofurane, dioxane par exemple) ou un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) à une température comprise entre -70°C et la température ambiante.

On élimine à l'étape f2 le groupe O-protecteur Pr_1 du composé de formule (XXV), par hydrolyse acide selon les méthodes précédemment décrites.

20 Alternativement, on élimine à l'étape j2 le groupe O-protecteur Pr_1 du composé de formule (XXIV) par hydrolyse acide, puis on met en réaction, à l'étape k2, le composé (XXVII) ainsi obtenu avec un composé de formule $\text{Hal}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{Hal}$ selon les méthodes décrites ci-dessus à l'étape e2.

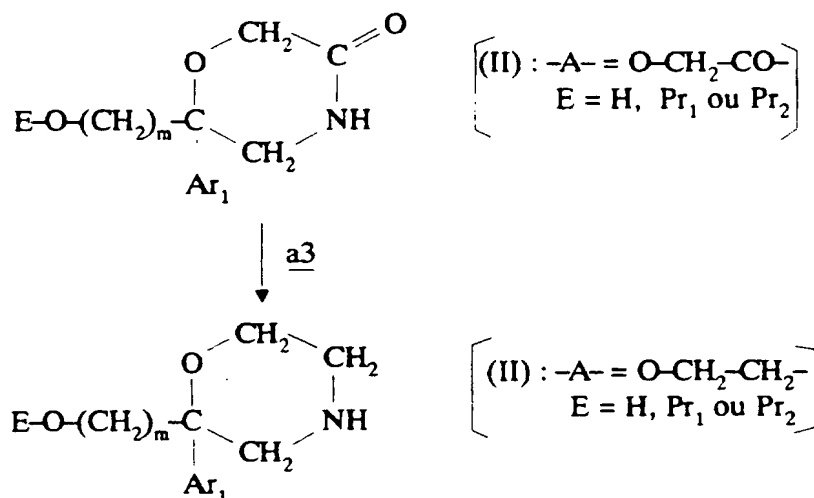
25 Le composé de formule (XXVI) ainsi obtenu est cyclisé en présence d'une base pour obtenir le composé de formule (II) attendue. Lorsqu'on veut obtenir un composé de formule (II) dans laquelle E représente un groupe protecteur Pr_2 , on utilise une base telle qu'un carbonate de métal alcalin (le carbonate de potassium par exemple) ou un hydruide de métal alcalin (l'hydruide de sodium par exemple) ou le *tert*-butylate de potassium, dans un solvant inerte tel qu'un hydrocarbure aromatique (xylène, toluène par exemple) ou un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) ou un éther
30 (tétrahydrofurane par exemple), à une température comprise entre -30°C et la température de reflux du solvant (étape g2). Lorsqu'on veut obtenir un composé de formule (II) dans laquelle E représente l'hydrogène, on utilise une base telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium par exemple) en solution aqueuse concentrée dans un solvant tel qu'un alcool (le propan-
35 2-ol par exemple) ou un amide (le N,N-diméthylformamide par exemple) ou un

mélange de ces solvants à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant (étape h2).

Eventuellement, on prépare à l'étape j2 un composé de formule (II) dans laquelle E représente un groupe O-protecteur Pr_1 selon les méthodes connues de l'homme de l'art.

Les composés de formule (II) dans laquelle -A- représente le radical bivalent -O-CH₂-CH₂- et E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur, se préparent selon le SCHEMA 3 ci-après dans lequel m et Ar₁ sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Pr₁ et Pr₂ sont tels que définis dans le SCHEMA 2 ci-dessus.

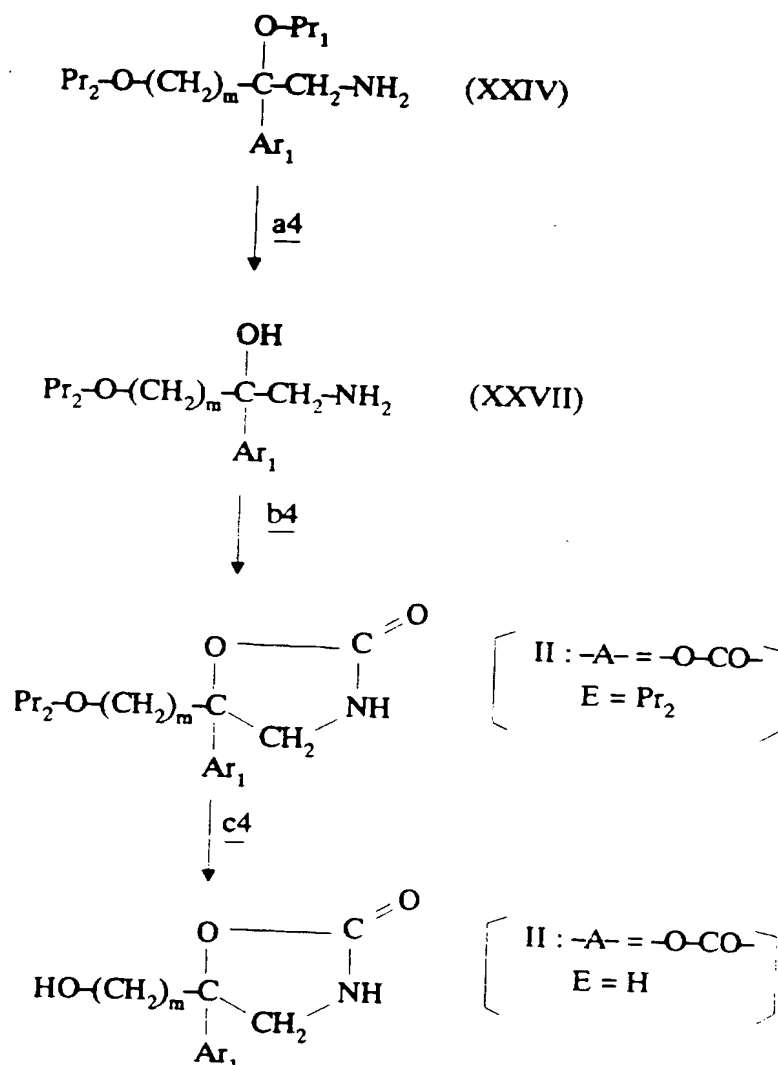
SCHEMA 3



A l'étape a3 du SCHEMA 3, on réduit un composé de formule (II) dans laquelle -A- représente le radical bivalent -O-CH₂-CO- et E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur, obtenu selon le SCHEMA 2. La réduction s'effectue au moyen d'un agent réducteur tel que l'hydrure aluminium et de lithium, l'hydrure de diisobutylaluminium, le borohydrure de sodium, le borane dans le THF, dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, l'éther diéthylique, le 1,2-diméthoxyéthane ou le toluène à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (II) dans laquelle -A- représente le radical bivalent -O-CO- et E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur, se préparent selon le SCHEMA 4 ci-après dans lequel m et Ar₁ sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Pr₁ et Pr₂ sont tels que définis dans le SCHEMA 2 ci-dessus.

SCHEMA 4



5 A l'étape a4 du SCHEMA 4, on élimine le groupe O-protecteur Pr₁ du composé de formule (XXIV), obtenu à l'étape d2 du SCHEMA 2, par hydrolyse acide selon les méthodes précédemment décrites.

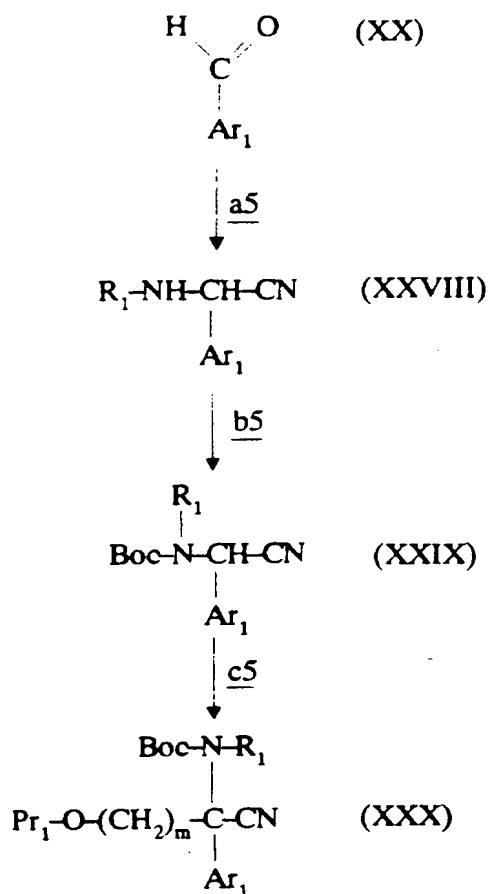
10 Le composé de formule (XXVII) ainsi obtenu est mis en réaction à l'étape b4 avec un dérivé réactif de l'acide carbonique tel que le 1,1'-carbonyldiimidazole, le phosgène dans le toluène, le chloroformiate de *p*-nitrophényle, et en présence d'une base telle que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine, la N-méthylmorpholine, pour obtenir un composé de formule (II) attendue dans laquelle E représente un groupe O-protecteur. La réaction s'effectue dans un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (le 1,2-dichloroéthane, le dichlorométhane par exemple) ou un éther tel que le

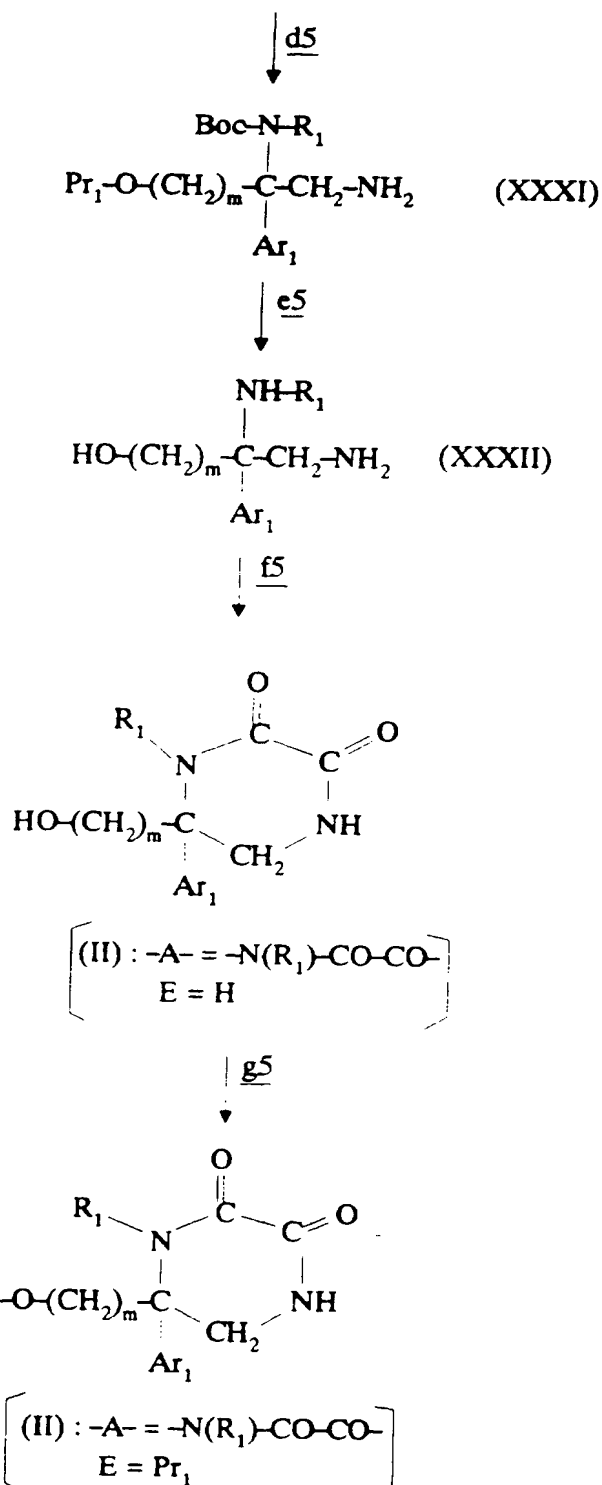
tétrahydrofurane ou un amide tel que le N,N-diméthylformamide ou un solvant aromatique tel que le toluène à une température comprise entre -60°C et la température ambiante.

5 Par hydrolyse basique, selon les méthodes décrites précédemment, on élimine le groupe O-protecteur Pr_2 (étape c4) pour obtenir le composé de formule (II) dans laquelle E représente l'hydrogène.

10 Les composés de formule (II) dans laquelle -A- représente le radical bivalent $-\text{N}(\text{R}_1)-\text{CO}-\text{CO}-$ et E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur se préparent selon le SCHEMA 5 ci-après dans lequel m, Ar_1 et R_1 sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Pr_1 est tel que défini ci-dessus.

SCHEMA 5





5

A l'étape a5 du SCHEMA 5, la préparation d'un composé α -aminonitrile de formule (XXVIII) s'effectue à partir d'un aldéhyde de formule (XX) selon la méthode

décrite dans Tetrahedron Letters, 1984, 25 (41), 4583-4586 et en utilisant une amine de formule H_2N-R_1 .

Le groupe amino du composé de formule (XXVIII) est protégé à l'étape b5 par un groupe N-protecteur tel que le *tert*-butoxycarbonyle (Boc), le benzyloxycarbonyle par exemple selon les méthodes connues de l'homme de l'art. Le groupe *tert*-butoxycarbonyle est illustré dans le SCHEMA 5 ci-dessus.

Le composé de formule (XXIX) ainsi obtenu est traité à l'étape c5 par une base forte pour former un carbanion qui est mis en réaction avec un composé de formule $Hal-(CH_2)_m-O-Pr_1$ pour obtenir un composé de formule (XXX). La réaction s'effectue selon la méthode décrite à l'étape c2 du SCHEMA 2.

Le dérivé nitrile de formule (XXX) est réduit à l'étape d5 selon les méthodes précédemment décrites pour obtenir l'amine primaire de formule (XXXI).

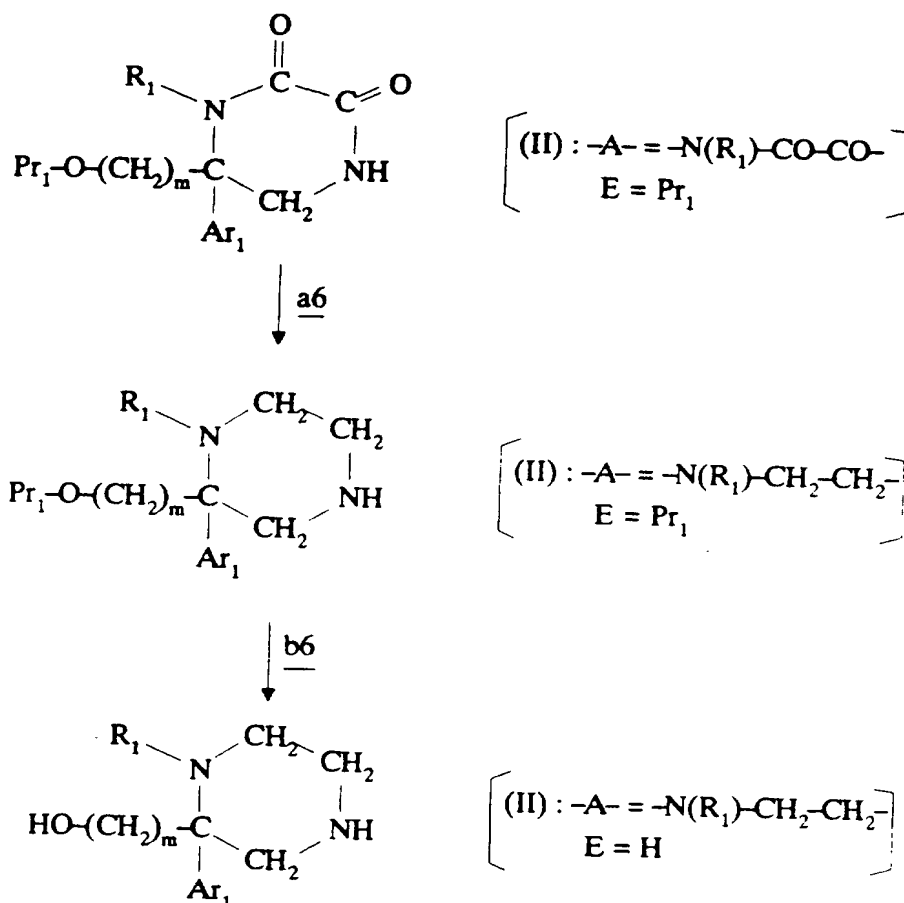
On élimine à l'étape e5 le groupe O-protecteur et le groupe N-protecteur du composé de formule (XXXI) par hydrolyse acide au moyen d'acide chlorhydrique ou d'acide trifluoroacétique par exemple dans un solvant tel qu'un alcool (méthanol par exemple) ou un éther (éther diéthylique, dioxane, tétrahydrofurane par exemple) ou un solvant chloré (dichlorométhane par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

A l'étape f5, la préparation du composé de formule (II) attendue s'effectue par application ou adaptation de la méthode décrite par R. Granger, H. Orzalessi et Y. Robbe dans Trav. Soc. Pharm. Montpellier, 1965, 25, Fasc. 4, 313-317, en utilisant la réaction d'un composé de formule (XXXII) avec l'oxalate de diéthyle dans un solvant alcoolique tel que l'éthanol ou un solvant aromatique tel que le toluène ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel.

Eventuellement, on prépare à l'étape g5 un composé de formule (II) dans laquelle E représente un groupe O-protecteur Pr_1 selon les méthodes connues de l'homme de l'art.

Les composés de formule (II) dans laquelle -A- représente le radical bivalent $-N(R_1)-CH_2-CH_2-$ et E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur se préparent selon le SCHEMA 6 ci-après dans lequel m, R_1 et Ar_1 sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Pr_1 désigne un groupe O-protecteur tel que défini ci-dessus pour E.

SCHEMA 6

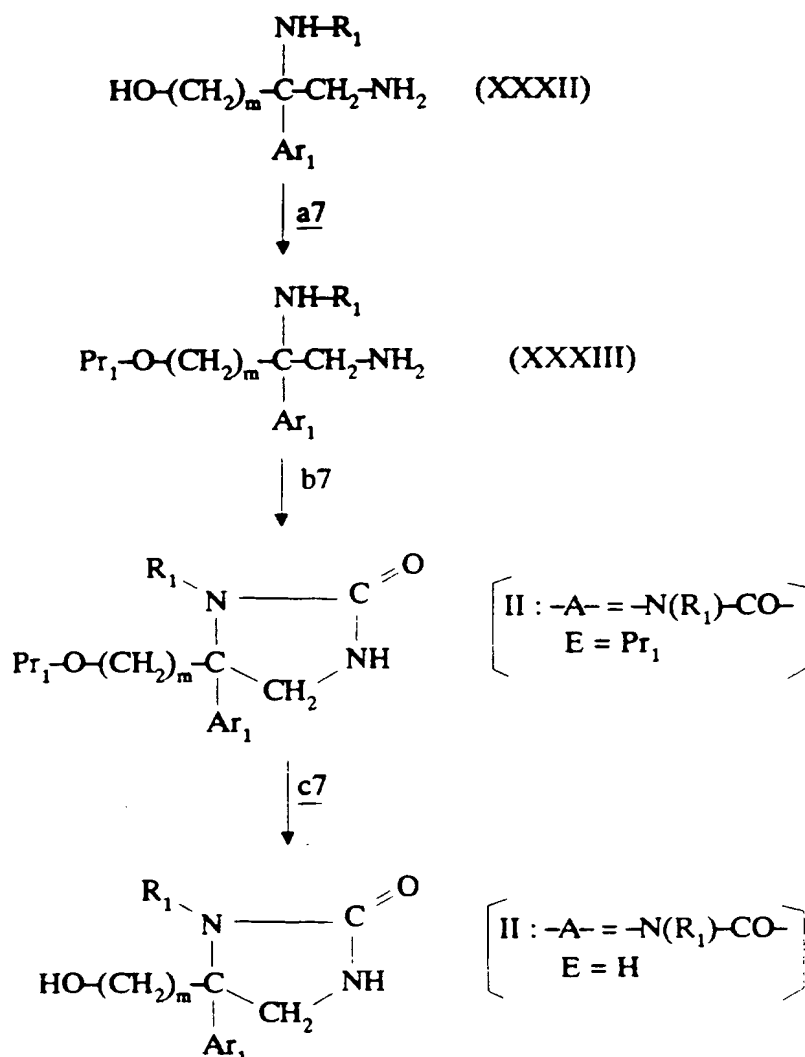


5 A l'étape a6 du SCHEMA 6, on réduit un composé de formule (II) dans laquelle $-A-$ représente le radical bivalent $-N(R_1)-CO-CO-$ et E représente un groupe O-protecteur, obtenu à l'étape g5 du SCHEMA 5. La réduction s'effectue au moyen d'un agent réducteur tel que l'hydruure d'aluminium et de lithium, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane, 1,2-diméthoxyéthane ou éther diéthylique par exemple) ou un solvant aromatique tel que le toluène à une température comprise entre 10 la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Eventuellement, on élimine à l'étape b6 le groupe O-protecteur par hydrolyse acide selon les méthodes décrites précédemment, pour obtenir le composé de formule (II) dans laquelle E représente l'hydrogène.

15 Les composés de formule (II) dans laquelle $-A-$ représente le radical bivalent $-N(R_1)-CO-$ et E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur se préparent selon le SCHEMA 7 ci-après dans lequel m, R_1 et Ar_1 sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Pr_1 est tel que défini dans le SCHEMA 2 ci-dessus.

SCHEMA 7



5 A l'étape a7, l'hydroxyle du composé de formule (XXXII), obtenu à l'étape c5 du SCHEMA 5, est protégé selon les méthodes connues de l'homme de l'art.

10 A l'étape b7, le composé de formule (XXXIII) ainsi obtenu est mis en réaction avec un dérivé réactif de l'acide carbonique tel que le 1,1'-carbonyldiimidazole, le phosgène dans le toluène, le chloroformate de *p*-nitrophényle, en présence d'une base telle que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine, la N-méthylmorpholine, pour obtenir un composé de formule (II) attendu dans laquelle E représente un groupe O-protecteur. La réaction s'effectue dans un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (le 1,2-dichloroéthane, le dichlorométhane par exemple) ou un éther (le tétrahydrofurane

par exemple) ou un amide (le N,N-diméthylformamide par exemple) ou un solvant aromatique (le toluène par exemple) à une température comprise entre -60°C et 60°C .

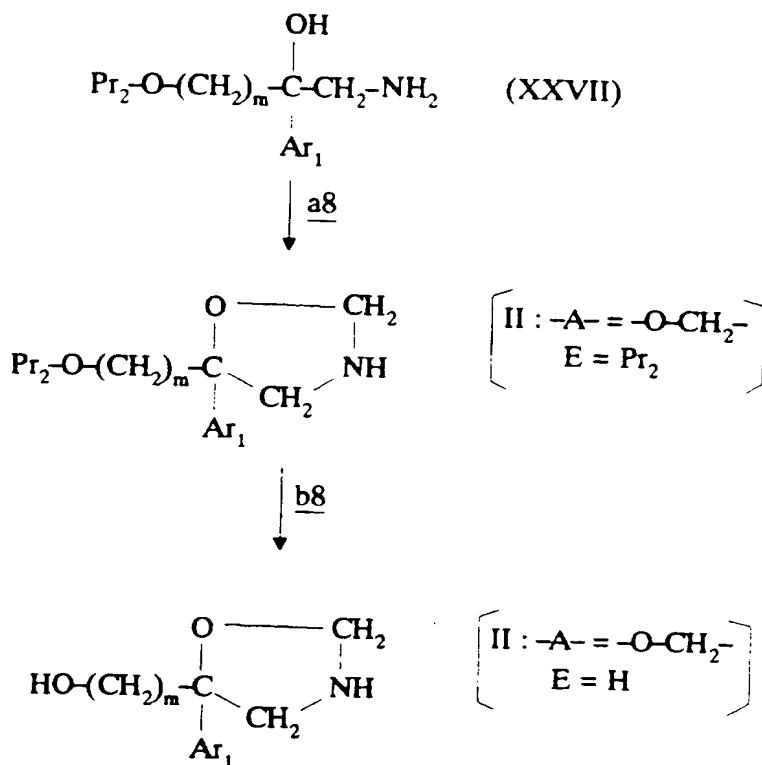
Eventuellement, on prépare à l'étape c7 un composé de formule (II) dans laquelle E représente l'hydrogène selon les méthodes connues de l'homme de l'art.

5

Les composés de formule (II) dans laquelle $-A-$ représente le radical bivalent $-O-CH_2-$ et E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur, se préparent selon le SCHEMA 8 ci-après dans lequel m et Ar_1 sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Pr_2 est tel que défini dans le SCHEMA 2 ci-dessus.

10

SCHEMA 8



15

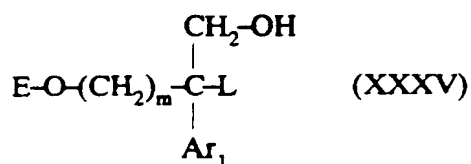
A l'étape a8 du SCHEMA 8, on fait réagir un composé de formule (XXVII) avec une solution aqueuse de formaldéhyde dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant pour obtenir un composé de formule (II) attendue dans laquelle E représente un groupe O-protecteur.

20

Par hydrolyse basique, selon les méthodes décrites précédemment, on élimine le groupe O-protecteur Pr_2 (étape b8) pour obtenir le composé de formule (II) dans laquelle E représente l'hydrogène.

Les composés de formule (XVIII), (XIX), (XXIII), (XXIV), (XXVII), (XXXI), (XXX), (XXXII), (XXXIII) ainsi que les composés de formule (XXXIV) définis ultérieurement sont des produits nouveaux qui constituent les intermédiaires clés pour la préparation des composés de formule (I).

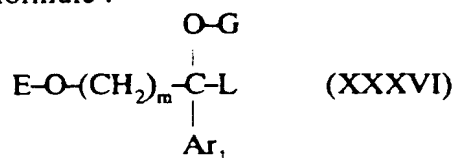
5 Ainsi, les composés de formule :



dans laquelle :

- m et Ar₁ sont tels que définis pour un composé de formule (I) ;
- 10 - E est tel que défini pour un composé de formule (II) ;
- L représente un groupe cyano ou un groupe aminométhyle ; sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique lorsque L est un groupe aminométhyle sont nouveaux et font partie de l'invention.

Les composés de formule :



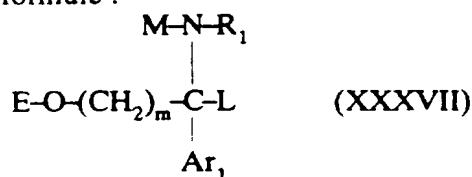
15

dans laquelle :

- m, Ar₁, E et L sont tels que définis précédemment ;
- G représente un hydrogène ou un groupe O-protecteur ; sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique lorsque L est un groupe aminométhyle sont nouveaux et font partie de l'invention.

20

Les composés de formule :

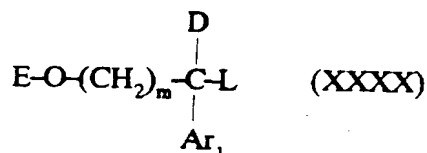


dans laquelle :

- m, Ar₁, E et L sont tels que définis précédemment ;
- 25 - R₁ est tel que défini pour un composé de formule (I) ;
- M représente un hydrogène ou un groupe N-protecteur ; sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique lorsque L est un groupe aminométhyle sont nouveaux et font partie de l'invention.

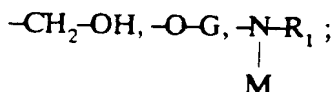
Les composés de formule (XXXV), (XXXVI) et (XXXVII) sont obtenus selon les procédés décrits précédemment. Plus particulièrement les composés déprotégés ($E=G=M=H$) s'obtiennent après élimination des groupes O-protecteurs ou N-protecteurs selon les méthodes bien connues de l'homme de l'art.

5 Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- 10
- m et Ar_1 sont tels que définis pour un composé de formule (I) ;
 - E représente un hydrogène ou un groupe O-protecteur ;
 - L représente un groupe cyano ou un groupe aminométhyle ;
 - D représente un groupe choisi parmi :



- 15
- G représente un hydrogène ou un groupe O-protecteur ;
 - M représente un hydrogène ou un groupe N-protecteur ;
 - R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I);

sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique lorsque L est un groupe aminométhyle.

20 Les pipéridines de formule (XI) sont connues ou préparées par des méthodes connues, telles que celles décrites dans EP-A-0428434, EP-A-0474561, EP-A-0512901 et EP-A-0515240.

On peut également préparer les pipéridines de formule (XI) par des méthodes bien connues de l'homme de l'art, telles que celles décrites dans les publications suivantes ;

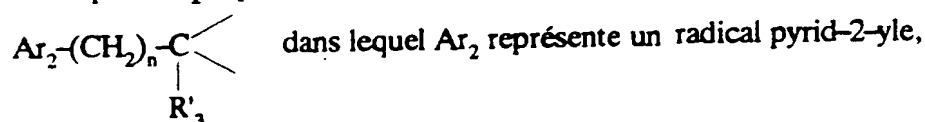
- 25
- J. Heterocyclic. Chem., 1986, 23, 73-75
 - J. Chem. Soc., 1950, 1469
 - J. Chem. Soc., 1945, 917
 - J. Pharmaceutical. Sci., 1972, 61, 1316-1317
 - J. Org. Chem. 1957, 22, 1484-1489

30

 - Chem. Ber., 1975, 108, 3475-3482.

Les composés de formule (XI) sont généralement préparés sous forme protégée sur l'azote de la pipéridine ; après une étape de déprotection, on obtient les composés de formule (XI) eux-mêmes.

Plus particulièrement, pour préparer par exemple un composé de formule (XI), dans laquelle J₁ représente un groupe



n est zéro et R'₃ représente un hydroxyle, on fait réagir la 2-bromopyridine sur la 1-benzylpipérid-4-one en présence d'une base telle que le butyllithium. Après élimination du groupe N-protecteur, on obtient la 4-hydroxy-4-(pyrid-2-yl) pipéridine attendue.

Pour préparer un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -NR₄R₅ dans lequel R₄ et R₅ représentent chacun l'hydrogène, on effectue une hydrolyse en milieu acide d'un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe acétamido.

On prépare un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -NR₄R₅ dans lequel R₄ et R₅ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle, par application ou adaptation de la réaction de Bruylants (Bull. Soc. Chim. Belges, 1924, 33, 467 et Tetrahedron Letters, 1988, 29 (52), 6827-6830).

Pour préparer un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -CH₂-NR₁₂R₁₃ dans lequel R₁₂ et R₁₃ représentent chacun l'hydrogène, on effectue la réduction d'un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un cyano. Cette réduction s'effectue selon les méthodes bien connues de l'homme de l'art.

On prépare un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -CH₂-CH₂-NR₁₂R₁₃ dans lequel R₁₂ et R₁₃ représentent chacun un hydrogène, à partir d'un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -CH₂-CH₂-OH, par application ou adaptation de la méthode décrite dans J. Med. Chem., 1989, 32, 391-396.

Pour préparer un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -NR₄R₅ dans lequel R₄ représente un hydrogène et R₅ représente un (C₁-C₇)alkyle, ou respectivement un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle ou un benzyle on peut effectuer une réduction d'un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -(CH₂)_q-NR₆COR₇ dans lequel q est zéro, R₆ représente l'hydrogène et R₇ représente un hydrogène ou un (C₁-C₆)alkyle, ou respectivement un (C₃-C₇)cycloalkyle ou un phényle. La réaction s'effectue au moyen d'un agent réducteur tel que l'hydrure d'aluminium et de lithium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane à la température de reflux du solvant.

5 Par une réaction identique on peut préparer les composés de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -NR₄R₅ dans lequel R₄ représente un (C₁-C₇) alkyle et R₅ représente un (C₁-C₇)alkyle, ou respectivement un (C₃-C₇)cycloalkyl-méthyle ou un benzyle à partir d'un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -(CH₂)_q-NR₆COR₇ dans lequel q est zéro, R₆ représente un (C₁-C₇)alkyle et R₇ représente un hydrogène ou un (C₁-C₆)alkyle, ou respectivement un (C₃-C₇)cycloalkyle ou un phényle.

10 De même on peut préparer les composés de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -CH₂-NR₁₂R₁₃ ou respectivement -CH₂CH₂NR₁₂R₁₃ dans lesquels R₁₂ représente un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle et R₁₃ représente un (C₁-C₇)alkyle, un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle ou un benzyle à partir d'un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -(CH₂)_q-NR₆COR₇ dans lequel q est respectivement 1 ou 2, R₆ représente un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle et R₇ représente un hydrogène, un (C₁-C₆)alkyle, un (C₃-C₇)cycloalkyle ou un phényle.

15 On prépare un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -(CH₂)_q-NR₆COR₇ dans lequel R₆ et R₇ ensemble représentent un groupe -(CH₂)₃- ou -(CH₂)₄- par application ou adaptation de la méthode décrite dans J. Med. Chem., 1985, 28, 46-50.

20 Les composés de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -(CH₂)_q-NR₆C(=W₁)R₇ dans lequel W₁ représente un atome d'oxygène, q est 0, 1 ou 2, R₆ représente un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle et R₇ représente un hydrogène ou respectivement, un (C₁-C₇)alkyle, un phényle, un benzyle, un pyridyle, un (C₃-C₇)cycloalkyle éventuellement substitué, un furyle, un thiényle, un pyrrolyle ou un imidazolyle, s'obtiennent par action, de l'acide formique dans l'anhydride acétique ou respectivement de l'anhydride approprié (R₇CO)₂O ou d'un chlorure d'acide approprié R₇COCl en présence d'une base telle que la triéthylamine, sur un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -NHR₆, -CH₂-NHR₆ ou -CH₂-CH₂-NHR₆.

25 De la même façon, il est clair pour l'homme du métier que par action du chlorure d'acryloyle on peut préparer les composés de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente le groupe -(CH₂)_q-NR₆ C(=W₁)R₇ dans lequel q, R₆ et W₁ sont tels que définis ci-dessus et R₇ est un groupe vinyle.

30 De même, par action d'un chloroformiate de formule ClCOOR₈ en présence d'une base telle que la triéthylamine, sur un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -NHR₆, -CH₂-NHR₆ ou -CH₂-CH₂-NHR₆, on prépare les

35

composés de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-(CH_2)_q-NR_6COOR_8$.

5 Par action d'un chlorure de sulfonyle de formule $ClSO_2R_9$, en présence d'une base telle que la triéthylamine, sur un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-NHR_6$, $-CH_2-NHR_6$ ou $-CH_2-CH_2-NHR_6$, on prépare les composés de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-(CH_2)_q-NR_6SO_2R_9$.

10 Par action d'un isocyanate de formule $R_{11}N=C=O$, en présence d'une base telle que la triéthylamine, sur un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-NHR_6$, $-CH_2-NHR_6$ ou $-CH_2-CH_2-NHR_6$, on prépare les composés de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-(CH_2)_q-NR_6C(=W_1)NR_{10}R_{11}$ dans lequel R_{10} représente un hydrogène et W_1 représente un atome d'oxygène.

15 Par action d'un chlorure de carbamoyle de formule $ClCONR_{10}R_{11}$, en présence d'une base telle que la triéthylamine, sur un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-NHR_6$, $-CH_2-NHR_6$ ou $-CH_2-CH_2-NHR_6$, on prépare les composés de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-(CH_2)_q-NR_6C(=W_1)NR_{10}R_{11}$ dans lequel R_{10} représente un (C_1-C_7) alkyle et W_1 représente un atome d'oxygène.

20 On peut également obtenir un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-(CH_2)_q-NR_6CONR_{10}R_{11}$ par action d'un composé $HNR_{10}R_{11}$ avec un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-(CH_2)_q-NR_6COOR_8$ dans lequel R_8 représente un phényle.

25 On peut également préparer un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-(CH_2)_q-NR_6COOR_8$ dans lequel $q = 0$ et R_6 représente l'hydrogène par action d'un composé R_8OH avec un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe isocyanato, $-N = C = O$.

30 On peut aussi préparer un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-(CH_2)_q-NR_6CONR_{10}R_{11}$ dans lequel $q = 0$ et R_6 représente l'hydrogène par action d'un composé $NHR_{10}R_{11}$ avec un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe isocyanato.

On prépare un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe isocyanato à partir d'un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un carboxyle selon la méthode décrite dans Organic Synthesis, 51, 48-52.

35 On obtient un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-(CH_2)_q-NR_6C(=W_1)R_7$ dans lequel W_1 représente un atome de soufre à partir d'un composé de formule (XI) correspondant, protégé sur l'azote de la pipéridine, et dans

lequel W_1 représente un atome d'oxygène par réaction avec du pentasulfure de phosphore ou avec le réactif de Lawesson, le 2,4-bis(4-méthoxyphényl)-1,3-dithia-2,4-diphosphétane-2,4-disulfure, suivi de la déprotection de l'azote de la pipéridine.

5 Par réaction d'un composé de formule (XI), protégé sur l'azote de la pipéridine, dans laquelle R'_3 représente un groupe $-(CH_2)_q-NR_6CONR_{10}R_{11}$ avec du pentasulfure de phosphore ou avec le réactif de Lawesson, on prépare un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-(CH_2)_q-NR_6C(=W_1)NR_{10}R_{11}$ dans lequel W_1 est un atome de soufre.

10 On prépare un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-(CH_2)_q-OH$ dans lequel q est un ou respectivement deux, par réduction d'un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un méthoxycarbonyle ou respectivement un méthoxycarbonylméthyle selon la méthode décrite dans Chem. Ber., 1975, 108, 3475-3482.

15 Par action d'un chlorure d'acide $R_{17}COCl$ sur les composés de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-(CH_2)_q-OH$ et en présence d'une base telle que la triéthylamine, on obtient les composés de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-(CH_2)_q-OCOR_{17}$; par action de l'acide formique on obtient les composés de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $HCOO-(CH_2)_q-$.

20 Par action d'un chlorure de carbamoyle $(C_1-C_7)alkyl-NHCOCl$ sur les composés de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-(CH_2)_q-OH$, on obtient les composés de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $(C_1-C_7)alkyl-NHCOO-(CH_2)_q-$.

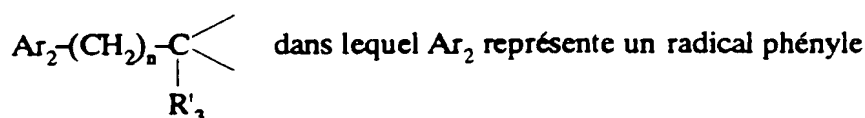
25 On prépare les mêmes composés par action d'un isocyanate $(C_1-C_7)alkyl-N=C=O$ sur les composés de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-(CH_2)_q-OH$.

On peut préparer un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un carboxy par hydrolyse d'un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un cyano selon les méthodes connues de l'homme de l'art.

30 On peut préparer un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un carboxyméthyle selon la méthode décrite dans Chem. Ber., 1975, 108, 3475-3482.

On peut préparer un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un $(C_1-C_7)alcoxycarbonyle$ ou respectivement un $(C_1-C_7)alcoxycarbonylméthyle$ à partir d'un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un carboxy ou respectivement un carboxyméthyle, par réaction d'estérification selon les méthodes bien connues de l'homme de l'art.

35 Pour préparer un composé de formule (XI) dans laquelle J'_1 représente un groupe

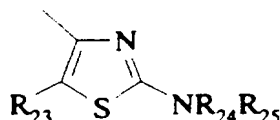


éventuellement substitué, n est un et R'_3 représente un (C_1-C_7) alcoxycarbonyle, on fait réagir un 4- (C_1-C_7) alcoxycarbonylpipéridine protégé avec un halogénure de benzyle éventuellement substitué en présence d'une base telle que l'hydruure de sodium, le *tert*-butylate de potassium ou le diisopropylamidure de sodium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le *N,N*-diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre -78°C et la température ambiante. Après une étape de déprotection, on obtient le composé de formule (XI) attendue.

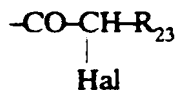
Pour préparer un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ ou respectivement un groupe $-\text{CH}_2\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, on fait réagir un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un carboxy ou respectivement un carboxyméthyle avec un composé de formule $\text{HNR}_{10}\text{R}_{11}$ selon les méthodes bien connues de l'homme de l'art.

Selon les méthodes précédemment citées, on prépare un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-\text{C}(=\text{W}_1)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ ou un groupe $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{W}_1)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ dans lesquels W_1 représente un atome de soufre à partir d'un composé de formule (XI) correspondante dans laquelle W_1 représente un atome d'oxygène.

Pour préparer un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe

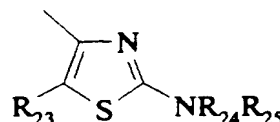


dans lequel R_{24} et R_{25} représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C_1-C_7) alkyle, on fait réagir un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe :



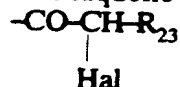
dans lequel Hal représente un atome d'halogène de préférence le brome, avec une thiourée dans laquelle un des groupes amino est libre ou substitué par un ou deux (C_1-C_7) alkyles.

On prépare un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe :



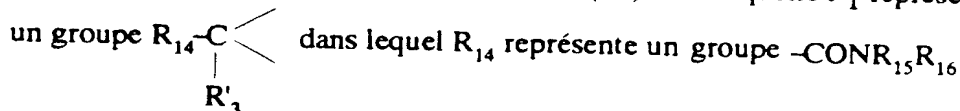
5 dans lequel R_{25} représente un formyle ou respectivement un (C_1-C_7) alkylcarbonyle par réaction de l'acide formique dans l'anhydride acétique ou respectivement d'un chlorure d'acide (C_1-C_7) alkyl-COCl en présence d'une base telle que la triéthylamine, sur le composé de formule (XI) ci-dessus protégé sur l'azote de la pipéridine et dans laquelle R_{25} représente l'hydrogène. Après une étape de déprotection on obtient le composé attendu.

Le composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe :



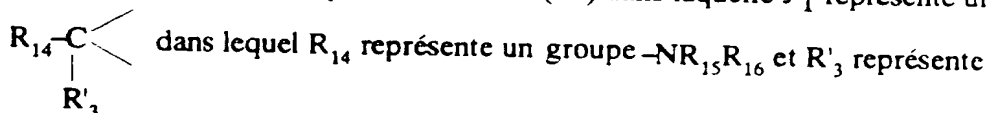
10 dans lequel Hal représente un atome de brome s'obtient par bromation selon les méthodes classiques d'un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-CO-CH_2-R_{23}$.

On peut préparer un composé de formule (XI) dans laquelle J'_1 représente



15 et R'_3 représente l'hydrogène, par réaction d'une 4-carboxypipéridine protégée avec un composé de formule $HNR_{15}R_{16}$ selon les méthodes bien connues de l'homme de l'art. Après une étape de déprotection on obtient le composé de formule (XI) attendue.

Pour préparer un composé de formule (XI) dans laquelle J'_1 représente un groupe



20 un cyano, on effectue une réaction de Strecker en faisant réagir une 1-benzylpipérid-4-one avec un composé de formule $HNR_{15}R_{16}$ en présence de cyanure de sodium ou en présence de cyanure de potassium et de métabisulfite de sodium. Après une étape de déprotection, on obtient le composé de formule (XI) attendue.

25 On peut préparer un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-O-CH_2-CH_2-OR_{18}$ dans lequel R_{18} représente l'hydrogène par réaction d'un composé de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un benzoyloxy avec l'éthylèneglycol en présence d'un acide tel que l'acide sulfurique.

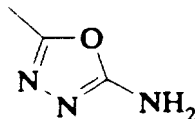
30 Par une réaction identique et en utilisant un 2- (C_1-C_7) alcoxyéthanol, on prépare les composés de formule (XI) dans laquelle R'_3 représente un groupe $-O-CH_2CH_2-OR_{18}$ dans lequel R_{18} représente un (C_1-C_7) alkyle.

Par action de l'acide formique sur un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -O-CH₂CH₂-OH on prépare les composés de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -O-CH₂CH₂-OR₁₈ dans lequel R₁₈ représente un formyle. Par action d'un chlorure d'acide en C₂-C₈ et en présence d'une base telle que la triéthylamine, on prépare les composés de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -O-CH₂CH₂-OR₁₈ dans lequel R₁₈ représente un (C₁-C₇)alkylcarbonyle.

On prépare un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -NR₆COCOR₁₉ dans lequel R₁₉ représente un (C₁-C₄)alcoxy par réaction d'un composé de formule Cl-COCOR₁₉ avec un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -NHR₆.

On prépare un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe -CO-NR₂₀-NR₂₁R₂₂ par réaction d'un composé HNR₂₀-NR₂₁R₂₂ avec un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un chloroformyle.

On peut préparer un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe :



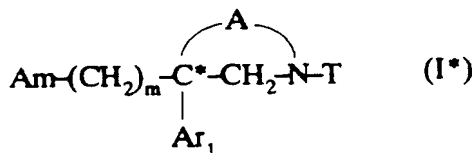
par réaction d'un composé de formule (XI) protégé dans laquelle R'₃ représente un groupe carbazoyle (-CONH-NH₂) avec le bromure de cyanogène selon la méthode décrite dans J. Org. Chem., 1961, 26, 88-95. Le composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un groupe carbazoyle s'obtient par réaction de l'hydrazine avec un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un chloroformyle, lui-même obtenu par réaction du chlorure de thionyle avec un composé de formule (XI) dans laquelle R'₃ représente un carboxy.

Les pipéridines de formule (XII) sont connues ou préparées par des méthodes connues.

Les quinuclidines de formule (XIII) sont connues ou préparées par des méthodes connues telles que celles décrites par T. Perrine, J. Org. Chem., 1957, 22, 1484-1489.

Les pyridines de formule (XIV) sont connues ou préparées par des méthodes connues.

Les énantiomères des composés selon l'invention, de formule :



dans laquelle :

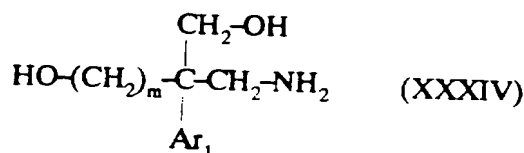
- "*" signifie que l'atome de carbone ainsi marqué a la configuration absolue (+) ou (-) déterminée ;

5 - Am, m, Ar₁, A et T sont tels que définis pour les composés de formule (I) ;
ainsi que leurs sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques ;
sont des composés nouveaux qui font partie de l'invention.

La résolution des mélanges racémiques des composés de formule (I) permet d'isoler les énantiomères de formule (I*).

10 Il est cependant préférable d'effectuer le dédoublement des mélanges racémiques à partir d'un composé de formule (II) ou d'un composé intermédiaire utile pour la préparation d'un composé de formule (II).

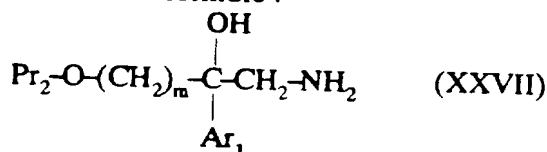
Ainsi, lorsqu'on veut préparer les énantiomères (I*) des composés de formule (I) dans laquelle -A- représente le radical bivalent -CH₂-O-CO-, on effectue le dédoublement du mélange racémique d'un composé intermédiaire de formule :



15

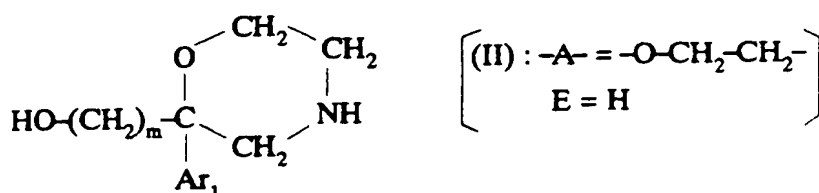
dans laquelle m et Ar₁ sont tels que définis pour un composé de formule (I), obtenu par élimination du groupe O-protecteur Pr, selon les méthodes précédemment décrites, d'un composé de formule (XIX).

20 Lorsqu'on veut préparer les énantiomères (I*) des composés de formule (I) dans laquelle -A- représente le radical bivalent -O-CO- ou -O-CH₂-CO ou -O-CH₂-CH₂- ou -O-CH₂-, on effectue le dédoublement du mélange racémique d'un composé intermédiaire de formule :



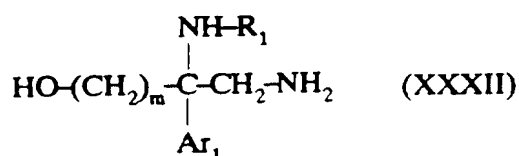
25 dans laquelle m et Ar₁ sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Pr₂ est tel que défini précédemment dans le SCHEMA 2 ci-dessus.

Lorsqu'on veut préparer les énantiomères (I*) des composés de formule (I) dans laquelle -A- représente le radical bivalent -O-CH₂-CH₂-, on peut également effectuer le dédoublement du mélange racémique d'un composé de formule :



dans laquelle m et Ar₁ sont tels que définis pour un composé de formule (I).

Lorsqu'on veut préparer les énantiomères (I*) des composés de formule (I) dans laquelle -A- représente le radical bivalent -N(R₁)-CO- ou -N(R₁)-CO-CO- ou -N(R₁)-CH₂-CH₂-, on effectue le dédoublement du mélange racémique d'un composé intermédiaire de formule :



dans laquelle m, Ar₁ et R₁ sont tels que définis pour un composé de formule (I).

Lorsque le dédoublement des racémiques est effectué sur les composés intermédiaires de formule (XXXIV), (XXVII), (XXXII) ou (II) [-A- = -O-CH₂-CH₂- et E = H] celui-ci peut s'effectuer selon des méthodes connues par formation d'un sel avec des acides optiquement actifs, par exemple avec l'acide (+) ou (-) tartrique. Les diastéréoisomères sont alors séparés par des méthodes classiques telles que la cristallisation ou la chromatographie puis par hydrolyse on obtient les énantiomères optiquement purs.

Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène, de carbone ou d'iode ont été remplacés par leur isotope radioactif par exemple le tritium, le carbone-14 ou l'iode-125. De tels composés marqués sont utiles dans des travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, dans des essais biochimiques en tant que ligands de récepteurs.

L'affinité des composés pour les récepteurs aux tachykinines a été évaluée in vitro par plusieurs essais biochimiques utilisant des radioligands :

1) La liaison de [¹²⁵I] BH-SP (Substance P marquée à l'iode-125 à l'aide du réactif de Bolton-Hunter) aux récepteurs NK₁ des cellules lymphoblastiques humaines.

2) La liaison [¹²⁵I] His-NK_A aux récepteurs NK₂ du duodénum ou de la vessie de rat.

3) La liaison [¹²⁵I] His [MePhe⁷] NK_B aux récepteurs NK₃ du cortex cérébral de rat, du cortex cérébral de cobaye et du cortex cérébral de gerbille ainsi qu'aux

récepteurs clonés NK₃ humains exprimés par des cellules CHO (Buell et al., FEBS Letters, 1992, 299, 90-95).

Les essais ont été effectués selon X. Emonds-Alt et al. (Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413).

5 Les composés selon l'invention présentent généralement une affinité pour les récepteurs aux tachykinines cités ci-dessus, avec une constante d'inhibition K_i inférieure à 10⁻⁸M.

10 Les composés de la présente invention sont notamment des principes actifs de compositions pharmaceutiques, dont la toxicité est compatible avec leur utilisation en tant que médicaments.

Les composés de la présente invention sont généralement administrés en unités de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

15 Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

20 Les composés de formule (I) ci-dessus et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01. à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 2,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

25 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

35 Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange le principe actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou

analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

5 On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycérol et en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

10 Une préparation sous forme de sirop ou d'éllixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

15 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

20 Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

25 Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant le principe actif seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre.

30 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

35 Dans chaque unité de dosage le principe actif de formule (I) est présent dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne de 0,5 à 1000 mg de

principe actif, de préférence de 2,5 à 250 mg devant être administrés une à quatre fois par jour.

5 Les compositions susdites peuvent également renfermer d'autres produits actifs tels que, par exemple, des bronchodilatateurs, des antitussifs, des antihistaminiques, des antiinflammatoires, des antiémétiques, des agents de chimiothérapie.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation des produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à traiter des troubles physiologiques associés à un excès de tachykinines et toutes les pathologies neurokinine-dépendantes du système respiratoire, gastro-intestinal, urinaire, immuni-
10 taire, cardiovasculaire et du système nerveux central ainsi que la douleur et la migraine.

Par exemple et de manière non limitative :

- douleurs aiguës et chroniques liées par exemple à la migraine, aux douleurs du cancéreux et de l'angineux, aux processus inflammatoires chroniques tels que l'ostéoarthrite et l'arthrite rhumatoïde,
- 15 - les inflammations telles que les inflammations neurogéniques, les maladies inflammatoires chroniques, par exemple, les maladies respiratoires chroniques obstructives, l'asthme, les allergies, les rhinites, les toux, les bronchites, l'hypersensibilité par exemple aux pollens et aux acariens, les arthrites rhumatoïdes, les fibrosites, les ostéoarthrites, les psoriasis, les colites ulcératives, la maladie de Crohn, l'inflammation des intestins (colon irritable), la prostatite, la vessie neurologique, l'incontinence, la cystite, l'urétrite, la néphrite, les maladies ophtalmiques telle que la conjonctivite, la vitréorétinopathie, les maladies cutanées telles que les dermatites de contact, les dermatites atopiques, l'urticaire, l'eczéma, le prurit, les brûlures, notamment les coups de soleil,
- 20 - les maladies du système immunitaire liées à la suppression ou à la stimulation des fonctions des cellules immunes par exemple l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis, la maladie de Crohn, le diabète, le lupus, les réactions de rejet après transplantation,
- 25 - les cancers du poumon à petite cellule, les maladies de demyélination telles que la sclérose multiple ou la sclérose latérale amyotrophique,
- 30 - les maladies du système nerveux central du type neuropsychiatrique ou neurologique telles que l'anxiété, les troubles de la vigilance, de l'humeur, la dépression, la psychose, la schizophrénie, la manie, la démence, l'épilepsie, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la drogue-dépendance, l'alcoolisme, le syndrome de Down et la chorée d'Huntington ainsi que les
35 maladies neurodégénératives, les désordres somatiques liés au stress,

- les maladies du système gastro-intestinal telles que nausées, vomissements de toutes origines, colon irritable, ulcères gastriques et duodénaux, ulcères oesophagiques, diarrhées, hypersécrétions,

- les maladies du système cardiovasculaire telles que l'hypertension, les aspects vasculaires de la migraine, les oedèmes, la thrombose, l'angine de poitrine, les spasmes vasculaires, les maladies circulatoires dues à une vasodilatation, les maladies de Reynauld, les fibroses, les maladies du collagène,

- les troubles de la fréquence et du rythme cardiaque, en particulier ceux qui sont occasionnés par la douleur ou le stress.

La présente invention inclut aussi une méthode pour traiter lesdites affections aux doses indiquées ci-dessus.

Dans les Préparations et dans les Exemples on utilise les abréviations suivantes :

Me, OMe : méthyle, méthoxy

Et, OEt : éthyle, éthoxy

EtOH : éthanol

MeOH : méthanol

Ether : éther diéthylique

Ether iso : éther diisopropylique

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

DCM : dichlorométhane

THF : tétrahydrofurane

AcOEt : acétate d'éthyle

Na₂CO₃ : carbonate de sodium

NaHCO₃ : hydrogénocarbonate de sodium

NaCl : chlorure de sodium

Na₂SO₄ : sulfate de sodium

MgSO₄ : sulfate de magnésium

NaOH : soude

HCl : acide chlorhydrique

TFA : acide trifluoroacétique

KCN : cyanure de potassium

Na₂S₂O₅ : métabisulfite de sodium

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène

NH₄Cl : chlorure d'ammonium

F : point de fusion

TA : température ambiante

silice H : gel de silice 60H commercialisé par Merck (DARMSTADT)

RMN : résonnance magnétique nucléaire

δ : déplacement chimique

5

s : singulet

se : singulet élargi

d : doublet

t : triplet

qd : quadruplet

10

mt : multiplet

m : massif

PREPARATIONS

Préparation 1.1.

15

5-(3,4-Dichlorophényl)-5-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one.

A) 2-(3,4-dichlorophényl)-4-(tétrahydropyran-2-yloxy)butanenitrile.

20

On refroidit au bain de glace une suspension de 17,75 g d'hydruure de sodium (à 80 % dans l'huile) dans 750 ml de THF, ajoute goutte à goutte une solution de 100 g de 3,4-dichlorophénylacétonitrile dans 250 ml de THF et laisse deux heures sous agitation à TA. On refroidit à -20°C le mélange réactionnel, ajoute goutte à goutte une solution de 112,36 g de 1-bromo-2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthane dans 120 ml de THF et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave deux fois la phase organique par une solution tampon pH = 4, par une solution tampon pH = 7, deux fois par une

25

30 B) 2-(3,4-Dichlorophényl)-2-(hydroxyméthyl)-4-(tétrahydropyran-2-yloxy)butanenitrile.

30

On chauffe à reflux pendant 1 heure un mélange de 12,56 g du composé obtenu à l'étape précédente, 9,6 g d'une solution à 37 % de formaldéhyde dans l'eau, 0,3 g de DBU dans 25 ml de 1,2-diméthoxyéthane. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave deux fois la phase organique à l'eau, deux fois par une solution tampon pH = 4, deux fois à l'eau, deux fois par une solution

35

saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 17 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

C) 2-(3,4-Dichlorophényl)-2-(hydroxyméthyl)-4-(tétrahydropyran-2-yloxy) butylamine.

5 On hydrogène pendant 5 heures à 40°C et à pression atmosphérique un mélange de 17 g du composé obtenu à l'étape précédente, 6 g de nickel de Raney® dans 300 ml d'EtOH et 40 ml d'une solution à 20% d'ammoniac dans l'eau. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 16,5 g du produit attendu sous forme d'huile et que l'on utilise tel quel.

10 D) 5-(3,4-Dichlorophényl)-5-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one.

On refroidit à -70°C 24,6 g d'une solution à 20% de phosgène dans le toluène, dilué dans 150 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 16,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 5,7 g de triéthylamine dans 100 ml de DCM et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par un mélange eau/AcOEt, essore le produit qui cristallise à l'interphase et obtient un premier jet du produit attendu. Après décantation du filtrat, on lave la phase organique à l'eau, par une solution tampon pH = 4, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu à l'AcOEt, essore le produit cristallisé formé et obtient le deuxième jet du produit. On obtient au total 4,5 g du produit attendu.

Préparation 1.2

25 5-(3,4-dichlorophényl)-5-[3-(tétrahydropyran-2-yloxy)propyl]-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one.

A) 2-(3,4-dichlorophényl)-5-(tétrahydropyran-2-yloxy)pentanenitrile.

A une suspension de 12 g d'hydruure de sodium (à 55 % dans l'huile) dans 175 ml de THF, on ajoute à une température inférieure à 20°C et goutte à goutte une solution de 50,8 g de 3,4-dichlorophénylacétonitrile dans 250 ml de THF et laisse 2 heures sous agitation à TA. On refroidit à -20°C le mélange réactionnel, ajoute goutte à goutte une solution de 62,5 g de 1-bromo-3-(tétrahydropyran-2-yloxy)propane dans 60 ml de THF et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution de 31 g de chlorure d'ammonium dans 1,4 litre d'eau, extrait à l'éther, lave les phases organiques jointes par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide les solvants. On

chromatographie le résidu sur silice en éluant au toluène puis par le mélange toluène/AcOEt (95/5 ; v/v). On obtient 64 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

B) 2-(3,4-Dichlorophényl)-2-(hydroxyméthyl)-5-(tétrahydropyran-2-yloxy) pentanenitrile.

5 On chauffe à reflux pendant 1 heure un mélange de 15 g du composé obtenu à l'étape précédente, 11,2 g d'une solution à 37 % de formaldéhyde dans l'eau, 0,35 g de DBU dans 30 ml de 1,2-diméthoxyéthane. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, deux fois par une solution tampon pH = 4, deux fois à l'eau, deux fois par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur
10 silice en éluant au toluène puis par le mélange toluène/AcOEt (80/20 ; v/v). On obtient 15,5 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

C) 2-(3,4-Dichlorophényl)-2-(hydroxyméthyl)-5-(tétrahydropyran-2-yloxy) pentylamine.

15 On hydrogène pendant 5 heures à 30°C et à pression atmosphérique un mélange de 15,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 5 g de nickel de Raney[®] dans 200 ml d'EtOH et 40 ml d'une solution à 20 % d'ammoniac dans l'eau. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous
20 vide le solvant. On obtient 14,9 g du produit attendu sous forme d'huile et que l'on utilise tel quel.

D) 5-(3,4-dichlorophényl)-5-[3-(tétrahydropyran-2-yloxy)propyl]-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one.

25 On refroidit à -70°C 21,4 g d'une solution à 20 % de phosgène dans le toluène dilué dans 120 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 14,9 g du composé obtenu à l'étape précédente, 4,98 g de triéthylamine dans 80 ml de DCM et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On
30 obtient 12,5 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

Préparation 1.3

6-(3,4-Dichlorophényl)-6-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]morpholin-3-one.

A) 2-(3,4-dichlorophényl)-2-hydroxyacétonitrile.

35 On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 70 g de 3,4-dichlorobenzaldéhyde, 90 g de Na₂S₂O₅ dans 300 ml d'eau. On refroidit à 0°C le

mélange réactionnel, ajoute goutte à goutte une solution de 52 g de KCN dans 100 ml d'eau et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On extrait le mélange réactionnel à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 76 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

5 B) 2-(3,4-dichlorophényl)-2-(tétrahydropyran-2-yloxy)acétonitrile.

On refroidit à 0°C une solution de 76 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,25 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate dans 300 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 39 g de 3,4-dihydro-2*H*-pyrane dans 50 ml de DCM et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On lave le mélange réactionnel par une solution saturée de NaHCO₃, à l'eau, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 33 g du produit attendu après cristallisation à 0°C dans le pentane, F = 61°C.

10 C) 4-(Benzoyloxy)-2-(3,4-dichlorophényl)-2-(tétrahydropyran-2-yloxy)butanenitrile.

15 On refroidit à -60°C 56 ml d'une solution 2M de diisopropylamidure de lithium dans le THF, ajoute goutte à goutte une solution de 32 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de THF et laisse 1 heure sous agitation à -60°C. On ajoute ensuite à -60°C, goutte à goutte, une solution de 25,4 g de benzoate de 2-bromoéthyle dans 50 ml de THF et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA.

20 On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution tampon pH = 4, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange toluène/AcOEt (100/5 ; v/v). On obtient 34 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

25 D) 4-(Benzoyloxy)-2-(3,4-dichlorophényl)-2-(tétrahydropyran-2-yloxy)butylamine.

On hydrogène à TA et à pression atmosphérique un mélange de 34 g du composé obtenu à l'étape précédente, 10 g de nickel de Raney® dans 400 ml d'EtOH et 40 ml d'une solution concentrée d'ammoniaque. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (100/1 ; v/v) à (100/3 ; v/v). On obtient 16 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

30 E) N-(2-bromoacétyl)-4-(benzoyloxy)-2-(3,4-dichlorophényl)-2-hydroxybutylamine.

35 On refroidit à -60°C une solution de 16 g du composé obtenu à l'étape précédente, 4,8 g de triéthylamine dans 100 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de

5,68 g de chlorure de bromoacétyle dans 20 ml de DCM et laisse 30 minutes sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution tampon pH = 4, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On dissout le produit obtenu dans un minimum de MeOH, acidifie à pH = 1 par ajout d'une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et évapore sous vide les solvants. On reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaHCO₃, à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 16 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

10 F) 6-(3,4-dichlorophényl)-6-(2-hydroxyéthyl)morpholin-3-one.

On laisse 4 heures sous agitation un mélange de 16 g du composé obtenu à l'étape précédente, 50 ml de propan-2-ol, 15 ml d'une solution de NaOH 10N et 10 ml de DMF. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (100/3 ; v/v) à (100/5 ; v/v). On obtient 6,1 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 2,05 ppm : mt : 2H

3,0 à 4,4 ppm : m : 6H

20 4,5 ppm : t : 1H

7,3 à 8,3 ppm : m : 4H

G) 6-(3,4-Dichlorophényl)-6-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]morpholin-3-one.

On refroidit à 0°C une solution de 1,7 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,003 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate dans 50 ml de DCM, ajoute goutte à goutte 0,588 g de 3,4-dihydro-2H-pyran dans 10 ml de DCM et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique par une solution saturée de NaHCO₃, à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/2 ; v/v). On obtient 1,8 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

Préparation 1.4

6-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-6-(3,4-dichlorophényl)morpholin-3-one.

On chauffe à 130°C pendant une nuit un mélange de 4,8 g du composé obtenu à l'étape E de la Préparation 1.3, 1,4 g de K₂CO₃ dans 100 ml de xylène. Après refroidissement à TA, on filtre le mélange réactionnel et concentre sous vide le filtrat. On extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2,

à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/1 ; v/v). On obtient 1,4 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans $\text{DMSO}-d_6$

- 5 δ : 2,45 ppm : mt : 2H
 3,75 ppm : système AB : 2H
 3,9 à 4,5 ppm : m : 4H
 7,4 à 7,9 ppm : m : 8H
 8,25 ppm : se : 1H

10 On peut également obtenir ce composé en suivant les trois étapes du procédé décrit ci-après.

A') Chlorhydrate de 4-(benzoyloxy)-2-(3,4-dichlorophényl)-2-hydroxybutylamine.

Ce composé est décrit à l'étape A de la Préparation 1.7.

15 B') N-(2-Chloroacétyl)-4-(benzoyloxy)-2-(3,4-dichlorophényl)-2-hydroxybutylamine.

20 On refroidit à 0°C une solution de 20 g du composé obtenu à l'étape précédente, 10,3 g de triéthylamine dans 100 ml de DCM, ajoute goutte à goutte 5,8 g de chlorure de chloroacétyle et laisse 30 minutes sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution tampon pH = 2, à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 22 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

C') 6-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-6-(3,4-dichlorophényl)morpholin-3-one.

25 On refroidit à -10°C une solution de 22 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 600 ml de THF, ajoute 11,42 g de *tert*-butylate de potassium et laisse sous agitation jusqu'à dissolution complète. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 12,8 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther.

Préparation 1.5

30 2-(3,4-dichlorophényl)-2-(2-hydroxyéthyl)morpholine.

35 On chauffe à 60°C une suspension de 1,6 g d'hydruure d'aluminium et de lithium dans 25 ml de THF, ajoute goutte à goutte une solution de 4 g du composé obtenu à l'étape F de la Préparation 1.3 dans 20 ml de THF et laisse 30 minutes sous agitation à reflux. Après refroidissement, on ajoute 1,5 ml d'eau, 1,5 ml de NaOH 4N puis 4,5 ml d'eau. On filtre sur Célite® les sels minéraux, décante le filtrat, et évapore sous vide

la phase organique. On reprend le résidu à l'éther, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 3,6 g du produit attendu.

Préparation 1.6

2-(3,4-Dichlorophényl)-2-(3-hydroxypropyl)morpholine.

- 5 A) 5-(Benzoyloxy)-2-(3,4-dichlorophényl)-2-(tétrahydropyran-2-yloxy) pentanenitrile.

10 On refroidit à -60°C 47 ml d'une solution 1,5M de diisopropylamidure de lithium dans le THF, ajoute goutte à goutte une solution de 19,3 g du composé obtenu à l'étape B de la Préparation 1.3 dans 100 ml de THF et laisse 30 minutes sous agitation à -60°C . On ajoute ensuite à -60°C , goutte à goutte, 17 g de benzoate de 3-bromopropyle et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 21 g du produit attendu après cristallisation dans l'hexane.

- 15 B) 5-(Benzoyloxy)-2-(3,4-dichlorophényl)-2-(tétrahydropyran-2-yloxy)pentylamine.

20 On hydrogène à TA et à pression atmosphérique un mélange de 20 g du composé obtenu à l'étape précédente, 7 g de nickel de Raney® dans 300 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 20 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

- C) N-(2-Chloroacétyl)-5-(benzoyloxy)-2-(3,4-dichlorophényl)-2-(tétrahydropyran-2-yloxy)pentylamine.

25 On refroidit à 0°C une solution de 9 g du composé obtenu à l'étape précédente, 2,4 g de triéthylamine dans 100 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 2,23 g de chlorure de chloroacétyle dans 20 ml de DCM et laisse 30 minutes sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 9,5 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

- 30 D) N-(2-Chloroacétyl)-5-(benzoyloxy)-2-(3,4-dichlorophényl)-2-hydroxy pentylamine.

35 A une solution de 9 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de DCM et 50 ml de MeOH on ajoute jusqu'à $\text{pH} = 1$ une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaHCO_3 , sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur

silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/3 ; v/v). On obtient 4,7 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

E) 6-(3,4-Dichlorophényl)-6-(3-hydroxypropyl)morpholin-3-one.

On laisse 2 heures sous agitation à TA un mélange de 2,95 g du composé obtenu à l'étape précédente, 40 ml de propan-2-ol, 3 ml d'une solution de NaOH 10N. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH (100/2 ; v/v) à (100/5 ; v/v). On obtient 0,5 g du produit attendu, F = 130-132°C.

F) 2-(3,4-Dichlorophényl)-2-(3-hydroxypropyl)morpholine.

On chauffe à 60°C une suspension de 0,82 g d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 10 ml de THF, ajoute goutte à goutte une solution de 2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de THF et laisse 30 minutes sous agitation à reflux. Après refroidissement, on ajoute 1 ml d'eau, 1 ml de NaOH 4N puis 3 ml d'eau. On filtre sur Célite[®] les sels minéraux, décante le filtrat, et évapore sous vide la phase organique. On reprend le résidu à l'éther, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 2 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 0,8 à 2,2 ppm : m : 4H

2,5 à 3,7 ppm : m : 8H

4,3 ppm : t : 1H

7,2 à 7,7 ppm : m : 3H

Préparation 1.7

5-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-5-(3,4-dichlorophényl)oxazolidin-2-one.

A) Chlorhydrate de 4-(benzoyloxy)-2-(3,4-dichlorophényl)-2-hydroxybutylamine.

A une solution de 12 g du composé obtenu à l'étape D de la Préparation 1.3 dans 50 ml de MeOH on ajoute à TA jusqu'à pH = 1 une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu au DCM, essore le précipité formé et le lave à l'éther. On obtient 3,4 g du produit attendu après recristallisation dans le propan-2-ol, F = 200-204°C.

B) 5-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-5-(3,4-dichlorophényl)oxazolidin-2-one.

A une solution de 3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,85 g de triéthylamine dans 30 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute à TA 1,4 g de 1,1'-carbonyldiimidazole, laisse 30 minutes sous agitation à TA puis chauffe à 50°C

pendant 2 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 3 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

- 5
δ : 2,6 ppm : mt : 2H
3,75 ppm : système AB : 2H
4,35 ppm : mt : 2H
7,4 à 7,8 ppm : m : 8H
7,9 ppm : s : 1H

10 Préparation 1.8

6-(3,4-Dichlorophényl)-1-méthyl-6-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]pipérazin-2,3-dione.

A) Chlorhydrate de 2-(3,4-dichlorophényl)-2-(méthylamino)acétonitrile.

15 On refroidit au bain de glace un mélange de 10 g de 3,4-dichlorobenzaldéhyde et 9,5 ml de cyanotriméthylsilane, ajoute 10 mg d'iodure de zinc et laisse 30 minutes sous agitation à TA. Puis on ajoute 20 ml d'une solution à 33 % de méthylamine dans l'EtOH et chauffe à 40°C pendant 2 heures. On concentre sous vide le solvant, extrait le résidu à l'éther, sèche la phase organique sur MgSO₄ et filtre. On ajoute au filtrat une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther jusqu'à pH = 1, puis de l'acétone jusqu'à
20 précipitation du produit. On essore le précipité formé, le lave à l'éther et sèche. On obtient 12,8 g du produit attendu, F = 172°C.

B) 2-(*tert*-Butoxycarbonyl-N-méthylamino)-2-(3,4-dichlorophényl)acétonitrile.

25 A une suspension de 12,8 g du composé obtenu à l'étape précédente dans l'eau, on ajoute jusqu'à pH = 13 une solution de NaOH concentrée, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans 20 ml de 1,4-dioxane, ajoute 12,5 g de di-*tert*-butyl dicarbonate et chauffe à 60°C pendant 2 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, par une solution saturée de NaCl, par une solution à 10 % de Na₂CO₃, sèche sur MgSO₄ et évapore
30 sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant à l'heptane, puis par le mélange heptane/AcOEt (96/4 ; v/v). On obtient 12,7 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

35 C) 2-(*tert*-Butoxycarbonyl-N-méthylamino)-2-(3,4-dichlorophényl)-4-(tétrahydro pyran-2-yloxy)butanenitrile.

A une suspension de 1,5 g d'hydruure de sodium (à 60 % dans l'huile) dans 50 ml de DMF, on ajoute, goutte à goutte et en maintenant la température à 25°C, une solution de 11,1 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 60 ml de DMF et laisse 1 heure sous agitation à TA. Puis on ajoute une solution de 8,1 g de 1-bromo-2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthane dans 20 ml de DMF et chauffe à 60°C pendant 4 heures. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur un mélange glace/tampon pH = 2, extrait à l'éther, lave deux fois la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant à l'heptane puis par le mélange heptane/AcOEt (75/25 ; v/v). On obtient 13,2 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

D) 2-(*tert*-Butoxycarbonyl-N-méthylamino)-2-(3,4-dichlorophényl)-4-(tétrahydro pyran-2-yloxy)butylamine.

On hydrogène à 30°C et à pression atmosphérique un mélange de 13,2 g du composé obtenu à l'étape précédente, 4 g de nickel de Raney[®], dans 150 ml d'EtOH et 50 ml d'une solution à 20 % d'ammoniaque. Après 5 heures, on filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On extrait le résidu à l'éther, lave deux fois la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 12,6 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

E) Chlorhydrate de 2-(3,4-dichlorophényl)-4-hydroxy-2-(méthylamino)butylamine.

On chauffe à 70°C pendant 1 heure un mélange de 4,6 g du composé obtenu à l'étape précédente, 10 ml d'une solution d'HCl concentré dans 40 ml de MeOH. Puis on concentre sous vide le solvant, reprend le résidu dans l'acétone, essore le précipité formé, le lave à l'éther et sèche. On obtient 2,79 g du produit attendu, F = 240°C (déc).

F) 6-(3,4-dichlorophényl)-6-(2-hydroxyéthyl)-1-méthylpipérazin-2,3-dione.

A une suspension de 5,3 g du composé obtenu à l'étape précédente dans l'eau, on ajoute jusqu'à pH = 13 une solution de NaOH concentrée, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le produit obtenu (4 g) dans 50 ml d'EtOH, ajoute 2,57 g d'oxalate de diéthyle et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans 60 ml de toluène et chauffe à reflux pendant 70 heures. On concentre sous vide et obtient 2,8 g du produit attendu après cristallisation dans le DCM, F = 260°C.

G) 6-(3,4-dichlorophényl)-1-méthyl-6-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]pipérazin-2,3-dione.

A une suspension de 2,8 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de DCM, on ajoute 0,1 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate puis 1,26 ml de

3,4-dihydro-2H-pyrane et laisse une nuit sous agitation à TA. On lave le mélange réactionnel par une solution à 10 % de Na_2CO_3 , à l'eau, sèche la phase organique sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant à l'AcOEt, puis par le mélange AcOEt/MeOH (93/7 ; v/v). On obtient 3,1 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

Préparation 1.9

2-(3,4-dichlorophényl)-1-méthyl-2-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]pipérazine

A une suspension de 1,2 g d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 20 ml de THF, on ajoute goutte à goutte une solution de 2 g du composé obtenu à la Préparation 1.8 dans 20 ml de THF et chauffe à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement, on ajoute 5 ml d'eau, filtre les sels minéraux, concentre sous vide le filtrat, reprend le résidu à l'éther, sèche la phase organique sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,9 g du produit attendu sous forme d'huile.

Préparation 1.10

6-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-6-(3,4-difluorophényl)morpholin-3-one.

A) 2-(3,4-Difluorophényl)-2-hydroxyacétonitrile.

On chauffe à 50°C une solution de 80,2 g de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ dans 250 ml d'eau, ajoute 50 g de 3,4-difluorobenzaldéhyde, laisse 1 heure sous agitation à 50°C et une nuit à TA. On refroidit à 0°C le mélange réactionnel, ajoute goutte à goutte une solution de 77,7 g du KCN dans 100 ml d'eau et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA puis poursuit l'agitation 1 heure à TA. On extrait le mélange réactionnel à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 48 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

B) 2-(3,4-Difluorophényl)-2-(tétrahydropyran-2-yloxy)acétonitrile.

On refroidit à 0°C une solution de 48 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,2 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate dans 500 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 28,6 g de 3,4-dihydro-2H-pyrane dans 50 ml de DCM et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA puis poursuit l'agitation une nuit à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique par une solution à 10 % de Na_2CO_3 , à l'eau, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange toluène/AcOEt (100/15 ; v/v). On obtient 43 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

C) 4-(Benzoyloxy)-2-(3,4-difluorophényl)-2-(tétrahydropyran-2-yloxy) butanenitrile.

On refroidit à -60°C 133 ml d'une solution 1,5M de diisopropylamidure de lithium dans le THF, ajoute goutte à goutte une solution de 43 g du composé obtenu à

l'étape précédente dans 250 ml de THF et laisse 30 minutes sous agitation à -60°C . On ajoute ensuite à -60°C , goutte à goutte, une solution de 45,8 g de benzoate de 2-bromoéthyle dans 100 ml de THF et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution tampon pH = 4, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange toluène/AcOEt (100/5 ; v/v). On obtient 47 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

D) 4-(Benzoyloxy)-2-(3,4-difluorophényl)-2-(tétrahydropyran-2-yloxy)butylamine.
On hydrogène à TA et à pression atmosphérique un mélange de 47 g du composé obtenu à l'étape précédente, 10 g de nickel de Raney[®] dans 400 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 45 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

E) Chlorhydrate de 4-(benzoyloxy)-2-(3,4-difluorophényl)-2-hydroxybutylamine.
A une solution de 45 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 250 ml de MeOH on ajoute à TA jusqu'à pH = 1 une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'éther, essore le précipité formé et le lave à l'éther. On obtient 15 g du produit attendu après recristallisation dans le propan-2-ol, F = $202-204^{\circ}\text{C}$.

F) N-(2-Chloroacétyl)-4-(benzoyloxy)-2-(3,4-difluorophényl)-2-hydroxybutylamine.
On refroidit à 0°C une solution de 12,2 g du composé obtenu à l'étape précédente, 7,88 g de triéthylamine dans 100 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 3,85 g de chlorure de chloroacétyle dans 100 ml de DCM et laisse 30 minutes sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu par le mélange éther/AcOEt (50/50 ; v/v), lave la phase organique à l'eau, par une solution tampon pH = 4, à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 13,5 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

G) 6-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-6-(3,4-difluorophényl)morpholin-3-one.
On chauffe à reflux pendant une nuit un mélange de 13,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 20,7 g de K_2CO_3 dans 100 ml de toluène. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'éther et filtre. On lave le filtrat à l'eau, par une solution tampon pH = 2, à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/1 ; v/v). On obtient 4,9 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans $\text{DMSO}-d_6$

5
δ : 2,35 ppm : mt : 2H
3,65 ppm : système AB : 2H
3,8 à 4,35 ppm : m : 4H
7,1 à 7,8 ppm : m : 8H
8,2 ppm : se : 1H

Préparation 1.11

2-(3,4-Difluorophényl)-2-(2-hydroxyéthyl)morpholine.

10 A une solution de 2,8 g du composé obtenu à la Préparation 1.10 dans 20 ml de THF, on ajoute goutte à goutte à TA, une suspension de 1,8 g d'hydruure d'aluminium et de lithium dans 20 ml de THF, puis on chauffe à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, on ajoute 2 ml d'eau, 2 ml de NaOH 4N puis 6 ml d'eau. On filtre les sels minéraux et concentre sous vide le filtrat. On dissout le résidu dans du DCM, acidifie jusqu'à pH = 1 par ajout d'une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther, extrait à l'eau, lave la phase aqueuse à l'éther, alcalinise la phase aqueuse jusqu'à pH = 8 par
15 ajout d'une solution concentrée de NaOH, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,77 g du produit attendu que l'on utilise tel quel à l'EXEMPLE 27 étape A.

Préparation 1.12

20 5-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-5-(3,4-difluorophényl)oxazolidin-2-one.

A une solution de 2,1 g du composé obtenu à l'étape E de la Préparation 1.10, 0,63 g de triéthylamine dans 50 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute à TA 1 g de 1,1'-carbonyldiimidazole, laisse ensuite 1 heure sous agitation à TA puis chauffe à 50°C pendant 2 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution tampon pH = 2, à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,5 g du produit attendu.

Préparation 1.13

5-(3,4-Dichlorophényl)-1-méthyl-5-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]imidazolidin-2-one.

30 A) 2-(3,4-Dichlorophényl)-2-(méthylamino)-4-(tétrahydropyran-2-yloxy)butylamine.

On chauffe à 60°C pendant 45 minutes un mélange de 3,4 g du composé obtenu à l'étape E de la Préparation 1.8, 0,05 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate, 2,1 ml de 3,4-dihydro-2*H*-pyrane dans 30 ml de DMF. On verse le mélange réactionnel sur de la glace, alcalinise par ajout de NaOH concentré, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On
35 obtient 4,3 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

B) 5-(3,4-Dichlorophényl)-1-méthyl-5-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]imidazolidin-2-one.

A une solution de 3,2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de 1,2-dichloroéthane on ajoute 1,6 g de 1,1'-carbonyldiimidazole et laisse 30 minutes sous agitation à TA. Puis on chauffe à 60°C pendant 2 heures et concentre sous vide le mélange réactionnel. On extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, par une solution saturée de NaCl, par une solution à 10 % de Na₂CO₃, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On obtient 2,4 g du produit attendu sous forme d'huile.

Préparation 1.14

6-[3-(Benzoyloxy)propyl]-6-(3,4-dichlorophényl)morpholin-3-one.

On chauffe pendant une nuit à reflux un mélange de 7,5 g du composé obtenu à l'étape D de la Préparation 1.6, 9,3 g de K₂CO₃, 3,75 g d'iodure de sodium dans 100 ml de méthyléthylcétone. Après refroidissement, on concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'éther, filtre les sels minéraux, lave le filtrat par une solution tampon pH = 2, à l'eau, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le gradient du mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) à (98/2 ; v/v). On obtient 1,3 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 1,1 à 2,3 ppm : m : 4H

3,65 ppm : système AB : 2H

3,8 à 4,4 ppm : m : 4H

7,2 à 8,05 ppm : m : 8H

8,2 ppm : s : 1H

Préparation 1.15

6-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-6-(3,4-difluorophényl)morpholin-3-one, isomère (-).

A) 4-(Benzoyloxy)-2-(3,4-difluorophényl)-2-hydroxybutylamine, isomère (+).

On chauffe à reflux une solution de 41 g d'acide L-(+)-tartrique dans 1200 ml de MeOH, puis ajoute en une seule fois une solution de 81,4 g du composé obtenu à l'étape E de la Préparation 1.10, sous forme de base libre, dans 200 ml de MeOH et laisse 48 heures en cristallisation en laissant revenir la température à TA. On essore les cristaux formés et les lave à l'éther. On obtient 42,5 g du sel d'acide tartrique.

$\alpha_D^{20} = +36,2^\circ$ (c = 1 ; DMF)

On recristallise le sel ainsi obtenu dans 1450 ml d'EtOH 70, et obtient, après essorage et lavage à l'éther des cristaux formés, 35 g du sel d'acide tartrique.

$$\alpha_D^{20} = +38,9^\circ (c = 1 ; \text{DMF})$$

- 5 On reprend le sel ainsi obtenu dans 2000 ml d'AcOEt, ajoute 40 ml d'une solution de Na_2CO_3 à 10 %, puis, après agitation et décantation, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 23,5 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange éther iso/pentane, $F = 100,5-100,6^\circ\text{C}$.

10 $\alpha_D^{20} = +42,5^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$

- B) N-(2-Chloroacétyl)-4-(benzoyloxy)-2-(3,4-difluorophényl)-2-hydroxybutylamine, isomère (+).

On refroidit à 0°C une solution de 23,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 8,1 g de triéthylamine dans 300 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 8,3 g de chlorure de chloroacétyle dans 50 ml de DCM et laisse 30 minutes sous agitation à 0°C . On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu par le mélange AcOEt/éther (50/50 ; v/v), lave la phase organique par une solution tampon $\text{pH} = 2$, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 24,8 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange éther iso/pentane.

20 $\alpha_D^{20} = +26,1^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$

- C) 6-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-6-(3,4-difluorophényl)morpholin-3-one, isomère (-).

On refroidit à 0°C une solution de 23,6 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 750 ml de THF, ajoute 13,7 g de *tert*-butylate de potassium et laisse 15 minutes sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution tampon $\text{pH} = 2$, à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH de (100/1 ; v/v) à (100/1,5 ; v/v). On obtient 14,5 g du produit attendu après cristallisation dans le pentane.

30 $\alpha_D^{20} = -7,1^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$

Préparation 1.16

6-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-6-(3,4-difluorophényl)morpholin-3-one, isomère (+).

- A) 4-(Benzoyloxy)-2-(3,4-difluorophényl)-2-hydroxybutylamine, isomère (-).

35 On concentre sous vide les jus d'essorage et de lavage obtenus à la cristallisation puis à la recristallisation du sel d'acide tartrique préparé à l'étape A de la Préparation 1.15. On traite le résidu par une solution de Na_2CO_3 à 10 %, extrait à l'AcOEt, sèche la

phase organique sur MgSO_4 , évapore sous vide le solvant et obtient 49 g d'amino-alcool sous forme d'un mélange d'isomères. On dissout l'amino-alcool dans 120 ml de MeOH et ajoute en une seule fois cette solution à une solution, chauffée à reflux, de 24,1 g d'acide D-(-)-tartrique dans 730 ml de MeOH. On laisse 48 heures en cristallisation en laissant revenir la température à TA. On essore les cristaux formés et les lave à l'éther. On obtient 40,7 g du sel d'acide tartrique.

On recristallise le sel ainsi obtenu dans 1445 ml d'EtOH 70, et obtient, après essorage et lavage à l'éther des cristaux formés, 35 g du sel d'acide tartrique. On reprend le sel ainsi obtenu dans 2000 ml d'AcOEt, ajoute une solution de Na_2CO_3 à 10 %, puis, après agitation et décantation, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 27 g du produit attendu, $F = 102^\circ\text{C}$.

$$\alpha_D^{20} = -40,5^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$$

B) N-(2-Chloroacétyl)-4-(benzoyloxy)-2-(3,4-difluorophényl)-2-hydroxybutylamine, isomère (-).

On refroidit à -30°C une solution de 27 g du composé obtenu à l'étape précédente, 13 ml de triéthylamine dans 500 ml de DCM, ajoute goutte à goutte 5,8 g de chlorure de chloroacétyle et laisse 15 minutes sous agitation. Puis on lave le mélange réactionnel à l'eau, par une solution d'HCl 1N, par une solution de Na_2CO_3 à 10 %, sèche la phase organique sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 28,6 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange éther iso/pentane, $F = 63^\circ\text{C}$.

$$\alpha_D^{20} = -31,5^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$$

C) 6-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-6-(3,4-difluorophényl)morpholin-3-one, isomère (+).

On refroidit à -30°C une solution de 28,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 250 ml de THF, ajoute en une fois 18,5 g de *tert*-butylate de potassium et laisse 45 minutes sous agitation. On verse le mélange réactionnel dans 1000 ml d'une solution tampon pH = 2, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 20,5 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange éther/éther iso, $F = 92^\circ\text{C}$.

$$\alpha_D^{20} = +8,2^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$$

Préparation 1.17

2-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-2-(3,4-difluorophényl)morpholine, isomère (-).

A 100 ml d'une solution 1M de borane dans le THF, on ajoute à TA et goutte à goutte une solution de 12 g du composé obtenu à la Préparation 1.15 (isomère (-)) dans

75 ml de THF et laisse 30 minutes sous agitation à TA. Puis on chauffe 3 heures à reflux le mélange réactionnel, ajoute 40 ml d'une solution 1M de borane dans le THF et poursuit le reflux pendant 30 minutes. On ajoute 80 ml de MeOH bouillant et continue le reflux pendant 30 minutes. On refroidit le mélange réactionnel au bain de glace, ajoute 30 ml d'une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par une solution de Na₂CO₃ à 10 %, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 11,2 g du produit attendu sous forme d'huile.

10 Préparation 1.18

2-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-2-(3,4-difluorophényl)morpholine, isomère (+).

On chauffe à 60°C pendant 2 heures un mélange de 19,9 g du composé obtenu à la Préparation 1.16 (isomère (+)) et 300 ml d'une solution 1M de borane dans le THF. On ajoute 60 ml de MeOH bouillant et poursuit le reflux pendant 30 minutes. On refroidit à 10°C le mélange réactionnel, ajoute 50 ml d'une solution d'HCl gaz dans l'éther et laisse une nuit à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par 300 ml d'une solution de Na₂CO₃ à 10 %, ajoute 300 ml d'éther et laisse 30 minutes sous agitation. Après décantation, on sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 20 g du produit attendu sous forme d'huile.

20 Préparation 1.19

2-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-2-(3,4-dichlorophényl)morpholine.

A 76 ml d'une solution 1M de borane dans le THF, on ajoute à TA et goutte à goutte une solution de 6 g du composé obtenu à la Préparation 1.4 dans 30 ml de THF, puis chauffe à reflux pendant 4 heures. On ajoute goutte à goutte 30 ml de MeOH et poursuit le reflux pendant 30 minutes. On refroidit à 0°C le mélange réactionnel, ajoute 30 ml d'une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par une solution de Na₂CO₃ à 10 %, extrait à l'éther, lave la phase organique par une solution de Na₂CO₃ à 10 %, à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 5 g du produit attendu.

30 Préparation 1.20

5-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-5-(3,4-difluorophényl)oxazolidin-2-one, isomère (-).

On laisse 30 minutes sous agitation à TA un mélange de 4 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 1.16 (isomère (-)), 2,2 g de 1,1'-carbonyldiimidazole dans 40 ml de DCM, puis chauffe à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement à TA, on lave deux fois le mélange réactionnel par une solution d'HCl 1N, sèche la phase

organique sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 4,18 g de produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, $F = 147^\circ\text{C}$.

$$\alpha_D^{20} = -62,2^\circ (c = 1 ; \text{DMF})$$

5 Préparation 1.21

2-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-2-(3,4-difluorophényl)morpholine.

A 700 ml d'une solution 1 M de borane dans le THF, on ajoute à TA et par portions 48 g du composé obtenu à la Préparation 1.10 puis chauffe à 60°C pendant 2 heures. On ajoute goutte à goutte 150 ml de MeOH et poursuit le chauffage pendant 30 minutes. On refroidit le mélange réactionnel à 10°C , ajoute 120 ml d'éther chlorhydrique et abandonne une nuit à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans 600 ml d'une solution saturée de Na_2CO_3 et 500 ml d'éther et laisse 1 heure sous agitation à TA. Après décantation on lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans 400 ml de propan-2-ol, ajoute 15 g d'acide fumarique, laisse 30 minutes sous agitation et essore le précipité formé. On reprend le précipité dans 400 ml d'une solution à 10 % de Na_2CO_3 , extrait à l'éther, sèche la phase organique sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 22 g du produit attendu sous forme d'huile.

Préparation 1.22

20 5-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-5-(3,4-dichlorophényl)oxazolidine.

A une solution de 9 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 1.7 (sous forme de base libre) dans 100 ml de THF on ajoute 4 g d'une solution à 37 % de formaldéhyde dans l'eau puis chauffe à reflux pendant 30 minutes et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 9 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans $\text{DMSO}-d_6$:

δ : 2,4 ppm : mt : 2 H ; 3,2 ppm : mt : 2H ; 3,8 à 5,0 ppm : m : 4H ; 7,0 à 8,0 ppm : m : 8H.

Préparation 1.23

30 5-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-5-(3,4-difluorophényl)oxazolidin-2-one, isomère (+).

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à la Préparation 1.20 à partir du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 1.15 (isomère (+)).

$$\alpha_D^{20} = +61^\circ (c = 1 ; \text{DMF}).$$

Préparation 2.1

4-Phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipéridine, hémihydrate.

A) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-carboxy-4-phénylpipéridine.

5 A un mélange de 30 g de *p*-toluènesulfonate de 4-carboxy-4-phénylpipéridine dans 300 ml de dioxane, on ajoute 30 ml d'eau, 32,9 g de K₂CO₃, puis chauffe à 60°C et ajoute goutte à goutte 18,2 g de di-*tert*-butyldicarbonate. On chauffe ensuite 2 heures à 60°C puis 30 minutes à reflux. Après refroidissement à TA, on concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, acidifie à pH = 4 par ajout d'HCl 2N, lave par une solution
10 tampon pH = 2, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 23,7 g du produit attendu.

B) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-4-phénylpipéridine.

15 A une solution de 14 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de DCM, on ajoute 9,29 g de triéthylamine puis 3,27 g de pyrrolidine. On refroidit au bain de glace, ajoute 22,4 g de BOP et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, trois fois par une solution de NaOH à 10 %, à l'eau, trois fois par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 16,4 g du produit attendu.

C) 4-Phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipéridine, hémihydrate.

20 A une solution de 16,4 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de MeOH, on ajoute jusqu'à pH = 1 une solution d'HCl concentrée et laisse 5 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'acétone et évapore sous vide le solvant. On obtient un solide blanc que l'on
25 recristallise dans le propan-2-ol. On reprend le produit obtenu par une solution de NaOH à 10 %, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution de NaOH à 10 %, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 7 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther, F = 126°C.

Préparation 2.2

30 *p*-Toluènesulfonate de 4-(N',N'-diméthyluréido)-4-phénylpipéridine, hémihydrate

A) 4-Acétamido-1-benzyl-4-phénylpipéridine.

Ce composé est préparé par action de l'acétonitrile sur le 1-benzyl-4-hydroxy-4-phénylpipéridine selon le procédé décrit dans EP-A-474561.

B) Dichlorhydrate de 4-amino-1-benzyl-4-phénylpipéridine.

35 On chauffe à reflux pendant 48 heures un mélange de 30 g du composé obtenu à l'étape précédente, 58 ml d'une solution d'HCl concentrée dans 135 ml d'eau. On

concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans un mélange EtOH/toluène et évapore sous vide les solvants. On dissout le résidu dans 50 ml de MeOH et cristallise par addition de 250 ml d'acétone. On obtient 30,5 g du produit attendu après essorage et séchage.

5 C) 1-Benzyl-4-(N',N'-diméthyluréido)-4-phénylpipéridine.

A une solution de 6 g du composé obtenu à l'étape précédente, 7,14 g de triéthylamine dans 50 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute à TA, goutte à goutte, une solution de 1,9 g de chlorure de N,N-diméthylcarbamoyle dans 10 ml de 1,2-dichloroéthane et chauffe à reflux pendant 8 heures. On rajoute quelques gouttes de chlorure de N,N-diméthylcarbamoyle et poursuit le reflux pendant 3 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaOH à 10 %, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) à (96/4 ; v/v). On obtient 1,8 g du produit attendu.

15 D) *p*-Toluènesulfonate de 4-(N',N'-diméthyluréido)-4-phénylpipéridine, hémihydrate.

On hydrogène à 40°C et à pression atmosphérique un mélange de 1,8 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,11 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate, 0,2 g de palladium sur charbon à 10 % dans 150 ml d'EtOH 95. On filtre le catalyseur sur Célite® et évapore sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'acétone et évapore sous vide le solvant. On dissout le produit obtenu dans 25 ml d'acétone, ajoute lentement cette solution dans 200 ml d'éther et essore le produit cristallisé formé. On obtient 1,86 g du produit attendu, F = 120-122°C.

25 Préparation 2.3

p-Toluènesulfonate de 4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine.

A) 1-Benzyl-4-(formylamino)-4-phénylpipéridine.

A une solution de 48,9 g du composé obtenu à l'étape B de la Préparation 2.2, 25 g de formiate de sodium dans 340 ml d'acide formique, on ajoute goutte à goutte 110 ml d'anhydride acétique puis laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, alcalinise par ajout d'une solution de NaOH concentrée, extrait au DCM, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 38,8 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange éther iso/pentane, F = 140°C.

35 B) 1-Benzyl-4-(méthylamino)-4-phénylpipéridine.

5 A une suspension de 12,5 g d'hydruure d'aluminium et de lithium dans 100 ml de THF, on ajoute lentement une solution de 38,8 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 400 ml de THF et chauffe à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, on ajoute au mélange réactionnel une solution de 5 ml de NaOH concentrée dans 45 ml d'eau, filtre les sels minéraux et concentre sous vide le filtrat. On obtient 38 g du produit attendu.

C) 4-(Acétyl-N-méthylamino)-1-benzyl-4-phénylpipéridine.

10 On refroidit à 0-5°C une solution de 30 g du composé obtenu à l'étape précédente, 16,5 ml de triéthylamine dans 300 ml de DCM, ajoute goutte à goutte 8 ml de chlorure d'acétyle et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On lave deux fois le mélange réactionnel à l'eau, par une solution de NaOH 2N, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 31,6 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange éther iso/pentane, F = 104°C.

15 D) *p*-Toluènesulfonate de 4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine.

On hydrogène pendant 3 heures à 25°C et à pression atmosphérique un mélange de 5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 2,9 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate, 0,5 g de palladium sur charbon à 10 % et 80 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On obtient 5,7 g du produit attendu après cristallisation dans l'acétone, F = 165°C.

20 Préparation 2.4

Trifluoroacétate de 4-(éthoxycarbonylamino)-4-phénylpipéridine.

A) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-isocyanato-4-phénylpipéridine.

25 On refroidit à 0-5°C une solution de 25 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 2.1, 10,35 g de triéthylamine dans 100 ml d'acétone, ajoute goutte à goutte à une température inférieure à 5°C une solution de 8,7 g de chloroformiate de méthyle dans 30 ml d'acétone et laisse 30 minutes sous agitation à 5°C. Puis on ajoute à une température inférieure à 5°C et goutte à goutte une solution de 10,66 g d'azidure de sodium dans 30 ml d'eau et laisse 30 minutes sous agitation à 5°C. On verse le mélange réactionnel sur 500 ml d'eau glacée, extrait quatre fois au toluène, lave deux fois la phase organique par une solution tampon pH = 2, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et filtre. On chauffe à 90°C le filtrat pendant 1 heure et évapore sous vide le solvant. On obtient 18,9 g du produit attendu sous forme d'huile.

30 B) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-(éthoxycarbonylamino)-4-phénylpipéridine.

35 On chauffe à reflux pendant 5 heures 30 minutes une solution de 6,28 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml d'EtOH. On ajoute deux gouttes de

triéthylamine puis laisse une nuit sous agitation à TA et concentre sous vide. On obtient 7,25 g du produit attendu.

C) Trifluoroacétate de 4-(éthoxycarbonylamino)-4-phénylpipéridine.

5 On laisse 30 minutes sous agitation à TA une solution de 7,25 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de TFA puis concentre sous vide. On reprend le résidu dans l'acétone et évapore sous vide le solvant. On obtient 6,02 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange acétone/éther, F = 173°C.

Préparation 2.5

4-Benzylquinuclidine.

10 A) 1,4-Dibenzyl-4-cyanopipéridine.

On refroidit à -50°C une solution de 15 g de 4-cyanopipéridine dans 250 ml de THF, ajoute goutte à goutte 190 ml d'une solution 1,5M de diisopropylamide de lithium dans le cyclohexane et laisse 30 minutes sous agitation à -50°C. Puis on ajoute 34 ml de bromure de benzyle et laisse 3 heures sous agitation après avoir laissé remonter la température à TA. On verse le mélange réactionnel sur un mélange 15 glace/HCl concentré, ajoute de l'éther, essore le précipité formé et le lave à l'eau. On reprend le précipité dans l'eau, alcalinise à pH = 12 par addition d'une solution de NaOH concentrée, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore le solvant. On obtient 31,7 g du produit attendu après cristallisation dans le pentane, 20 F = 92°C.

B) Chlorhydrate de 4-acétyl-1,4-dibenzylpipéridine.

A une solution de 20 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 400 ml d'éther, on ajoute 55 ml d'une solution 1,6M de méthyllithium dans l'éther et laisse 3 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur de l'eau glacée, après 25 décantation sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans 400 ml d'eau et 40 ml d'HCl concentré et chauffe à reflux pendant 2 heures. Après une nuit à TA, on essore les cristaux formés, lave à l'acétone puis à l'éther et sèche. On obtient 17,6 g du produit attendu, F = 246°C.

C) Bromhydrate de 1,4-dibenzyl-4-(2-bromoacétyl)pipéridine.

30 A une solution de 10 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 40 ml d'acide acétique, on ajoute 1,6 ml de brome et laisse une nuit sous agitation à TA. On ajoute 50 ml d'éther au mélange réactionnel, essore les cristaux formés, lave par le mélange acétone/éther puis à l'éther. On obtient 12,5 g du produit attendu, F = 205°C.

D) Bromure de 1,4-dibenzyl-3-oxo-quinuclidinium.

35 A une suspension de 12,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans l'eau, on ajoute jusqu'à pH = 12 une solution de NaOH concentrée, extrait à l'éther, sèche la

phase organique sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans l'acétone et laisse 2 heures sous agitation à TA. On essore le précipité, lave à l'éther et sèche. On obtient 10,08 g du produit attendu, $F = 234^\circ\text{C}$.

E) 4-Benzyl-3-oxo-quinuclidine.

5 On hydrogène à TA et à pression atmosphérique un mélange de 10 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1 g de palladium sur charbon à 10 %, dans 200 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et évapore sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'éther et essore le précipité formé. On dissout le précipité dans l'eau, alcalinise à pH = 12 par ajout d'une solution de NaOH concentrée, essore le précipité formé, lave à l'eau et sèche. On obtient 5 g du produit attendu, $F = 111^\circ\text{C}$.

F) 4-Benzylquinuclidine.

15 On chauffe à 175°C pendant 2 heures un mélange de 5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 2,5 g d'hydrate d'hydrazine, 4,3 g de KOH dans 25 ml d'éthylène glycol. On verse le mélange réactionnel sur de l'eau glacée, extrait deux fois à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On dissout le résidu dans l'acétone, acidifie à pH = 1 par ajout d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther, essore le précipité formé, et lave par un mélange acétone/éther (50/50 ;v/v) puis à l'éther. On dissout le précipité dans l'eau, alcalinise à pH = 12 par ajout d'une solution de NaOH concentrée, extrait à l'éther, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,8 g du produit attendu, $F = 48^\circ\text{C}$.

Préparation 2.6

Benzènesulfonate de 4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)pipéridine.

A) 1-(Benzyloxycarbonyl)-4-carboxy-4-phénylpipéridine.

25 On refroidit à 5°C un mélange de 37,7 g de *p*-toluènesulfonate de 4-carboxy-4-phénylpipéridine, 53,3 g d'une solution aqueuse à 30 % de NaOH et 250 ml d'eau. On ajoute rapidement à 5°C une solution de 18 g de chloroformiate de benzyle dans 60 ml d'acétone et laisse une nuit sous agitation en laissant remonter la température à TA. On lave deux fois le mélange réactionnel à l'éther et acidifie, après décantation, la phase aqueuse à pH = 1 par ajout d'HCl concentré puis d'HCl 2N. On essore le précipité formé, le sèche, le reprend à l'éther et l'essore à nouveau. On obtient 30,6 g du produit attendu, $F = 142-144^\circ\text{C}$.

B) 1-(Benzyloxycarbonyl)-4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)pipéridine.

35 On chauffe à reflux pendant 1 heure un mélange de 33,9 g du composé obtenu à l'étape précédente et 47,6 g de chlorure de thionyle dans 200 ml de 1,2-dichloroéthane. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'acétone et évapore sous vide le solvant. On dissout le résidu dans 200 ml d'acétone,

refroidit à 5°C, ajoute goutte à goutte une solution de 13 g d'azidure de sodium dans 50 ml d'eau et laisse 1 heure sous agitation. On évapore sous vide à TA 100 ml d'acétone, ajoute à la solution restante une solution saturée de NaHCO₃, extrait au toluène, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore 50 % en volume de solvant. On chauffe à reflux pendant 30 minutes la solution toluénique restante puis concentre sous vide. On reprend le résidu dans 200 ml d'éther, ajoute goutte à goutte une solution de 7,1 g de pyrrolidine dans 20 ml d'éther et laisse 5 minutes sous agitation. On concentre sous vide, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique par une solution d'HCl 2N, par une solution à 5 % de NaHCO₃, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On dissout le résidu dans 40 ml d'AcOEt chaud, ajoute 200 ml d'éther et essore le produit cristallisé formé. On obtient 31,4 g du produit attendu.

C) Benzènesulfonate de 4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)pipéridine.

On hydrogène à 40°C et à pression atmosphérique un mélange de 29 g du composé obtenu à l'étape précédente, 11,27 g d'acide benzènesulfonique, 2 g de palladium sur charbon à 10 % et 250 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On cristallise le résidu dans un mélange EtOH/acétone. On obtient 29,4 g du produit attendu, F = 185°C.

Préparation 2.7

p-Toluènesulfonate de 4-[2-(diméthylamino)thiazol-4-yl]-4-phénylpipéridine.

A) 1,1-Diméthylthiourée.

On refroidit au bain de glace une solution de 10,67 g de thiocyanate de potassium dans 100 ml d'acétone, ajoute goutte à goutte une solution de 12,06 g de chlorure de pivaloyle dans 30 ml d'acétone et laisse 30 minutes sous agitation en laissant remonter la température à TA. On refroidit à -10°C le mélange réactionnel, ajoute goutte à goutte 17,9 ml d'une solution 5,6N de diméthylamine dans le MeOH et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'éther, lave deux fois la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le produit obtenu dans 50 ml d'une solution d'HCl concentrée et chauffe à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement à TA, on lave deux fois le mélange réactionnel à l'éther, alcalinise la phase aqueuse à pH = 9 par ajout d'une solution à 30 % de NaOH, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution à 5 % de NaOH, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans l'éther et essore le précipité formé, on obtient 6,7 g du produit attendu.

B) Bromhydrate de 4-(2-bromoacétyl)-4-phénylpipéridine.

A une suspension de 14 g de bromhydrate de 4-acétyl-4-phénylpipéridine dans 200 ml de DCM on ajoute rapidement à TA 7,9 g de brome et laisse une nuit sous agitation à TA. On dilue le mélange réactionnel par ajout de 200 ml d'éther, essore le précipité formé et le lave à l'éther. On obtient 16,7 g du produit attendu après séchage sous vide.

C) *p*-Toluènesulfonate de 4-[2-(diméthylamino)thiazol-4-yl]-4-phénylpipéridine.

On chauffe à reflux pendant 1 heure 30 minutes un mélange de 7,26 g du composé obtenu à l'étape B), 2,08 g du composé obtenu à l'étape A) dans 150 ml d'EtOH. Après refroidissement à TA, on concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, alcalinise à pH = 10 par ajout d'une solution à 10 % de NaOH, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution à 10 % de NaOH, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On dissout le produit obtenu dans l'acétone, ajoute goutte à goutte une solution de 3,31 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate dans 10 ml d'acétone et essore le produit cristallisé formé. On obtient 6,1 g du produit attendu, F = 164°C.

Préparation 2.8

p-Toluènesulfonate de 4-(morpholin-4-ylcarbonylamino)-4-phénylpipéridine, monohydrate.

A) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-(morpholin-4-ylcarbonylamino)-4-phénylpipéridine.

A une solution de 6 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 2.4 dans 100 ml d'acétone, on ajoute à TA et goutte à goutte une solution de 1,74 g de morpholine dans 10 ml d'acétone. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 7,1 g du produit attendu.

B) *p*-Toluènesulfonate de 4-(morpholin-4-ylcarbonylamino)-4-phénylpipéridine, monohydrate.

A une solution de 7,1 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de MeOH, on ajoute 15 ml d'une solution d'HCl concentrée et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, alcalinise à pH = 10 par ajout d'une solution de NaOH concentrée, extrait trois fois au DCM, lave les phases organiques jointes par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On dissout le produit obtenu dans l'acétone, ajoute goutte à goutte une solution de 3,46 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate dans 10 ml d'acétone, et concentre sous vide. On reprend le résidu dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 7 g du produit attendu, F = 93°C.

Préparation 2.9

Benzènesulfonate de 4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylaminocarbonyl)pipéridine.

A) Benzènesulfonate de 1-(benzyloxycarbonyl)-4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylaminocarbonyl)pipéridine.

5 On chauffe à reflux un mélange de 11,54 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 2.6 dans 100 ml de 1,2-dichloroéthane, puis ajoute 16,18 g de chlorure de thionyle, chauffe à reflux pendant 1 heure et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, dissout le résidu dans 100 ml de DCM, refroidit à 5°C et ajoute successivement 10,3 g de triéthylamine puis 5 g de
10 chlorhydrate de 1-aminopyrrolidine. Après 1 heure sous agitation, on concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On dissout le produit obtenu dans l'acétone, ajoute de l'éther jusqu'à précipitation et essore le précipité formé. On dissout le précipité dans l'EtOH, ajoute 2,61 g d'acide
15 benzènesulfonique et essore le précipité formé. On obtient 9,34 g du produit attendu.

B) Benzènesulfonate de 4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylaminocarbonyl)pipéridine.

On hydrogène pendant 3 heures à 40°C et à pression atmosphérique un mélange de 9,34 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1 g de palladium sur charbon à 5 % et 200 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On obtient 6,13
20 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange EtOH/acétone.

Préparation 2.10

***p*-Toluènesulfonate de 4-benzyl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)pipéridine.**

A) 4-Cyanopipéridine.

On ajoute par petites portions 25 g d'isonipécotamide (ou pipéridine-4-carboxamide) à 70 ml de POCl₃ et chauffe à reflux pendant 4 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans de la glace, alcalinise à pH = 13 par ajout d'une solution de NaOH concentrée, extrait au DCM puis 4 fois à l'éther, sèche les phases organiques jointes sur MgSO₄ et évapore sous vide les solvants. On distille sous pression réduite l'huile obtenue. On obtient 6,4 g du produit
30 attendu, Eb = 108-110°C sous 2400 Pa.

B) 4-Cyano-1,4-dibenzylpipéridine.

On refroidit à -50°C une solution de 15 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 250 ml de THF, ajoute goutte à goutte 190 ml d'une solution 1,5M de diisopropylamidure de lithium dans le cyclohexane et laisse 30 minutes sous agitation
35 à -50°C. Puis on ajoute 34 ml de bromure de benzyle et laisse sous agitation en

laissant remonter la température à TA. Après 3 heures à TA, on verse le mélange réactionnel sur un mélange de glace et d'HCl concentré, ajoute de l'éther, essore le précipité formé et le lave à l'eau. On reprend le précipité dans de l'eau, alcalinise à pH = 13 par ajout d'une solution de NaOH concentrée, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 31,7 g du produit attendu après cristallisation dans le pentane, $F = 92^\circ\text{C}$.

C) 1,4-Dibenzyl-4-carboxypipéridine.

A une solution de 25 ml d'eau, 25 ml d' H_2SO_4 concentré et 25 ml d'AcOH, on ajoute 6 g du composé obtenu à l'étape précédente et chauffe à 140°C pendant 5 heures. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel sur de la glace, on amène à pH = 6,5 par ajout d'une solution de NaOH concentrée et laisse sous agitation jusqu'à cristallisation. On essore le produit cristallisé et le lave à l'eau. On reprend le produit dans du MeOH, l'essore et le lave à l'éther. On obtient 3 g du produit attendu, $F = 262^\circ\text{C}$.

D) 1,4-Dibenzyl-4-isocyanatopipéridine.

On chauffe à 60°C pendant 1 heure un mélange de 2 g du composé obtenu à l'étape précédente et 1,6 g de pentachlorure de phosphore dans 40 ml de chloroforme. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans 40 ml d'acétone, ajoute une solution de 2 g d'azidure de sodium dans 5 ml d'eau et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide à TA, reprend le résidu à l'éther, lave la phase organique par une solution saturée de Na_2CO_3 , à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans 40 ml de toluène et chauffe à reflux pendant 1 heure. On concentre sous vide et obtient 2 g du produit attendu sous forme d'huile.

E) 1,4-Dibenzyl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)pipéridine.

A une solution de 5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de DCM, on ajoute à TA 1,5 ml de pyrrolidine et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu au pentane, essore le précipité formé et le lave au pentane. On obtient 4,5 g du produit attendu après séchage, $F = 126^\circ\text{C}$.

F) *p*-Toluènesulfonate de 4-benzyl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)pipéridine.

On hydrogène pendant 48 heures à TA et à pression atmosphérique un mélange de 4,2 g du composé obtenu à l'étape précédente, 2,1 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate, 0,4 g de palladium sur charbon à 10 % et 50 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 4,99 g du produit attendu, $F > 180^\circ\text{C}$.

Préparation 2.11

p-Toluènesulfonate de 4-(méthoxycarbonylamino)-4-phénylpipéridine, hémihydrate.

On chauffe à reflux pendant 5 heures une solution de 6,05 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 2.4 dans 100 ml de MeOH. On ajoute 1 goutte de triéthylamine et laisse une nuit sous agitation à TA. Puis on ajoute jusqu'à pH = 1 une solution d'HCl concentrée et concentre sous vide le mélange réactionnel. On reprend le résidu par une solution de NaOH à 10 %, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution de NaOH à 10 %, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On dissout le produit obtenu dans l'acétone, ajoute goutte à goutte une solution de 3,57 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate dans 10 ml d'acétone et concentre sous vide. On reprend le produit obtenu dans l'éther et évapore sous vide le solvant. On obtient 7,17 g du produit attendu, F = 159°C.

Préparation 2.12

p-Toluènesulfonate de 4-(2-amino-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-4-phénylpipéridine, hémihydrate.

A) 1-(Benzyloxycarbonyl)-4-(chloroformyl)-4-phénylpipéridine.

On chauffe à reflux pendant 1 heure un mélange de 17,1 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 2.6, 24 g de chlorure de thionyle dans 150 ml de 1,2-dichloroéthane. On concentre sous vide, reprend le résidu au chloroforme et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans un mélange éther/pentane et évapore à nouveau sous vide les solvants. On obtient 20 g du produit attendu sous forme de gomme que l'on utilise tel quel.

B) 1-(Benzyloxycarbonyl)-4-carbazoyl-4-phénylpipéridine.

On refroidit à -50°C une solution de 16 g d'hydrazine monohydrate dans 40 ml d'EtOH, ajoute goutte à goutte une solution de 11,44 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de 1,2-diméthoxyéthane et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu par un mélange EtOH/benzène et évapore sous vide les solvants. On obtient 11,2 g du produit attendu sous forme de gomme que l'on utilise tel quel.

C) 4-(2-Amino-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-1-(benzyloxycarbonyl)-4-phénylpipéridine.

A une solution de 11,2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 60 ml d'EtOH, on ajoute à TA une solution de 3,39 g de bromure de cyanogène dans 10 ml d'EtOH et chauffe à reflux pendant 1 heure. On concentre le mélange réactionnel

jusqu'à 50 ml d'EtOH, puis ajoute goutte à goutte de l'eau jusqu'à obtenir un volume de 400 ml de mélange réactionnel. On essore le produit cristallisé formé, le lave à l'eau puis au DCM, à l'AcOEt, et à l'éther. On obtient 8 g du produit attendu.

5 D) *p*-Toluènesulfonate de 4-(2-amino-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-4-phénylpipéridine hémihydrate.

On hydrogène à 50°C et à pression atmosphérique un mélange de 7,85 g du composé obtenu à l'étape précédente, 3,95 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate, 0,8 g de palladium sur charbon à 10 %, 350 ml d'EtOH 95 et 10 ml d'eau. Après 3 heures, on filtre le catalyseur sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'acétone, essore le produit cristallisé formé et le lave à l'acétone puis à l'éther. On obtient 7,65 g du produit attendu, F = 183-185°C.

Préparation 2.13

p-Toluènesulfonate de 4-[(acétyl-N-méthylamino)méthyl]-4-phénylpipéridine.

15 A) 4-(aminométhyl)-1-benzyl-4-phénylpipéridine.

On refroidit à 0°C une suspension de 2,8 g d'hydruure d'aluminium et de lithium dans 50 ml de THF et ajoute, goutte à goutte, une solution de 20 g de 1-benzyl-4-cyano-4-phénylpipéridine dans 50 ml de THF. On laisse 1 heure sous agitation à TA puis chauffe à 40°C pendant 1 heure. On refroidit au bain de glace le mélange réactionnel, ajoute successivement 3 ml d'eau, 3 ml d'une solution de NaOH 4N et 12 ml d'eau. On filtre les sels minéraux et évapore sous vide le filtrat. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (100/3 ; v/v) à (100/10 ; v/v). On obtient 11 g du produit attendu.

B) 1-Benzyl-4-[(N-formylamino)méthyl]-4-phénylpipéridine.

25 A un mélange de 11 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 76 ml d'acide formique on ajoute, à TA et goutte à goutte, 25 ml d'anhydride acétique puis on laisse 5 heures sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, alcalinise à pH = 14 par ajout de NaOH concentré, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 12 g du produit attendu.

30 C) 1-Benzyl-4-[(N-méthylamino)méthyl]-4-phénylpipéridine.

On chauffe à 40°C une suspension de 3,9 g d'hydruure d'aluminium et de lithium dans 50 ml de THF, ajoute, goutte à goutte, une solution de 12 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de THF puis chauffe à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement au bain de glace on ajoute successivement 4 ml d'eau, 4 ml d'une solution de NaOH 4N et 12 ml d'eau. On filtre les sels minéraux et concentre sous vide le filtrat. On extrait le résidu à l'éther, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 10 g du produit attendu.

D) 4-[(Acétyl-N-méthylamino)méthyl]-1-benzyl-4-phénylpipéridine.

5 A une solution de 3,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,4 g de triéthylamine dans 50 ml de DCM on ajoute 0,863 g de chlorure d'acétyle et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/3 ; v/v). On obtient 2,4 g du produit attendu.

E) p-Toluènesulfonate de 4-[(acétyl-N-méthylamino)méthyl]-4-phénylpipéridine.

10 On hydrogène, à TA et à pression atmosphérique, un mélange de 2,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,2 g d'acide p-toluènesulfonique monohydrate, 0,23 g du palladium sur charbon à 10 % et 100 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et évapore sous vide le filtrat. On obtient 2,7 g du produit attendu après trituration dans l'éther et essorage.

Préparation 2.14

15 p-Toluènesulfonate de 4-[(éthoxycarbonyl-N-méthylamino)méthyl]-4-phénylpipéridine.

A) 1-Benzyl-4-[(éthoxycarbonyl-N-méthylamino)méthyl]-4-phénylpipéridine.

20 A une solution de 2,3 g du composé obtenu à l'étape C de la Préparation 2.13 et 1,03 g de triéthylamine dans 50 ml de DCM, on ajoute à TA et goutte à goutte une solution de 0,85 g de chloroformiate d'éthyle dans 10 ml de DCM et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/3 ; v/v). On obtient 2,3 g du produit attendu.

25 B) p-Toluènesulfonate de 4-[(éthoxycarbonyl-N-méthylamino)méthyl]-4-phénylpipéridine.

30 On hydrogène à 40°C et à pression atmosphérique, un mélange de 2,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,19 g d'acide p-toluènesulfonique monohydrate, 0,7 g de palladium sur charbon à 5 % et 50 ml de DCM. On filtre le catalyseur sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On obtient 2,7 g du produit attendu.

Préparation 2.15

p-Toluènesulfonate de 4-[(N',N'-diméthyl-N-méthyluréido)méthyl]-4-phénylpipéridine.

35 A) 1-Benzyl-4-[(N',N'-diméthyl-N-méthyluréido)méthyl]-4-phénylpipéridine.

5 A une solution de 2,5 g du composé obtenu à l'étape C de la Préparation 2.13 et 1,11 g de triéthylamine dans 50 ml de DCM, on ajoute à TA et goutte à goutte une solution de 0,92 g de chlorure de N,N-diméthylcarbamoyl dans 20 ml de DCM puis chauffe à reflux pendant 3 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/3 ; v/v). On obtient 2,92 g du produit attendu.

10 B) *p*-Toluènesulfonate de 4-[(N',N'-diméthyl-N-méthyluréido)méthyl]-4-phénylpipéridine.

15 On hydrogène à 40°C et à pression atmosphérique, un mélange de 2,92 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,52 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate, 0,3 g de palladium sur charbon à 10 % et 50 ml de MeOH. On filtre le catalyseur sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On obtient 2,6 g du produit attendu après trituration du résidu dans le mélange pentane/éther iso puis essorage.

Préparation 2.16

Dichlorhydrate de 4-carbamoyl-4-(pipérid-1-yl)pipéridine.

A) 1-Benzyl-4-cyano-4-(pipérid-1-yl)pipéridine.

20 A une solution de 18,9 g de 1-benzylpipérid-4-one, 12,16 g de chlorhydrate de pipéridine dans 25 ml de MeOH et 25 ml d'eau on ajoute, goutte à goutte, à TA une solution de 5,3 g de cyanure de sodium dans 20 ml d'eau et laisse 48 heures sous agitation à TA. On essore le précipité formé, le lave à l'eau et le sèche sous vide. On obtient 27 g du produit attendu.

25 B) 1-Benzyl-4-carbamoyl-4-(pipérid-1-yl)pipéridine.

30 On ajoute 10 g du composé obtenu à l'étape précédente à 50 ml d'acide sulfurique à 95 % et chauffe à 100°C pendant 45 minutes. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur 100 g de glace, ajoute en refroidissant 250 ml de DCM, après décantation, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On recristallise le produit solide obtenu dans 300 ml du mélange acétonitrile/toluène (65/35 ; v/v). On obtient 9,7 g du produit attendu, F = 150-160°C.

C) Dichlorhydrate de 4-carbamoyl-4-(pipérid-1-yl)pipéridine.

35 A une solution de 9,7 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de MeOH on ajoute 10 g de formiate d'ammonium, 2,5 g de palladium sur charbon à 5 % et laisse 2 heures sous agitation à TA. On filtre sur Célite® et évapore sous vide le filtrat. On dissout le résidu dans une solution d'HCl 2N, alcalinise à pH = 13 par ajout d'une solution de NaOH à 40 %, extrait au chloroforme, sèche la phase organique sur

MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On dissout le produit obtenu dans un mélange MeOH/DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther et évapore sous vide. On obtient 5 g du produit attendu, F = 185°C.

Préparation 2.17

5 Benzènesulfonate de 4-phényl-4-uréidopipéridine.

A) 1-(Benzyloxycarbonyl)-4-isocyanato-4-phénylpipéridine.

On chauffe à reflux pendant 1 heure un mélange de 50,89 g du composé obtenu à l'étape A) de la Préparation 2.6 et 71,4 g de chlorure de thionyle dans 400 ml de 1,2-dichloroéthane. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'acétone et évapore sous vide le solvant. On dissout le résidu dans 200 ml d'acétone, refroidit à 5°C, ajoute goutte à goutte une solution de 19,5 g d'azidure de sodium dans 50 ml d'eau et laisse 2 heures sous agitation à TA. On évapore sous vide à TA l'acétone, ajoute à la solution restante une solution saturée de NaHCO₃, extrait au toluène, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore 50 % en volume de solvant. On chauffe à reflux pendant 1 heure la solution toluénique restante puis concentre sous vide. On obtient 54 g du produit attendu sous forme d'huile orange qui cristallise.

B) 1-(Benzyloxycarbonyl)-4-phényl-4-uréidopipéridine.

Dans une solution de 29 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 300 ml d'éther et 300 ml de DCM, on fait barboter à TA et en excès de l'ammoniac gaz puis laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans de l'acétone chaud et laisse redescendre la température à TA. Dès que le produit cristallise on ajoute un mélange d'éther/AcOEt puis essore les cristaux formés. On obtient 26,4 g du produit attendu.

25 C) Benzènesulfonate de 4-phényl-4-uréidopipéridine.

On hydrogène à 40°C et à pression atmosphérique un mélange de 25 g du composé obtenu à l'étape précédente, 11,2 g d'acide benzènesulfonique, 3 g de palladium sur charbon à 5 % et 300 ml d'EtOH. On dilue le mélange réactionnel par ajout d'eau et de MeOH, filtre le catalyseur sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On obtient 26,45 g du produit attendu après cristallisation dans l'acétone, F = 235°C.

Préparation 2.18

Benzènesulfonate de 4-(N'-méthyluréido)-4-phénylpipéridine.

A) 1-(Benzyloxycarbonyl)-4-(N'-méthyluréido)-4-phénylpipéridine.

On refroidit à 5°C une solution de 25 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 2.17 dans 300 ml d'éther et fait barboter en excès de la méthylamine gaz.

On dilue le mélange réactionnel par ajout de 150 ml de DCM et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu dans de l'AcOEt chaud et laisse revenir à TA. On ajoute de l'éther jusqu'à précipitation et essore le précipité formé. On obtient 24 g du produit attendu.

5 B) Benzènesulfonate de 4-(N'-méthyluréido)-4-phénylpipéridine.

On hydrogène à 40°C et à pression atmosphérique un mélange de 23 g du composé obtenu à l'étape précédente, 9,9 g d'acide benzènesulfonique, 3 g de palladium sur charbon à 5 % et 300 ml d'EtOH 95. On filtre le catalyseur sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'acétone et essore le précipité formé. On obtient 22,36 g du produit attendu, F = 227°C.

Préparation 2.19

p-Toluènesulfonate de 4-(3,3-diméthylcarbazoyl)-4-phénylpipéridine.

A) *p*-Toluènesulfonate de 1-(benzyloxycarbonyl)-4-(3,3-diméthylcarbazoyl)-4-phénylpipéridine.

15 On refroidit à 5°C une solution de 7,15 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 2.12 dans 60 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 1,44 g de 1,1-diméthylhydrazine, 4,04 g de triéthylamine dans 20 ml de DCM et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On dissout le produit obtenu dans 100 ml d'acétone, ajoute rapidement une solution de 3,59 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate dans 10 ml d'acétone et concentre sous vide. On reprend le résidu dans un mélange éther/DCM et essore le précipité formé. On obtient 9,65 g du produit attendu.

B) *p*-Toluènesulfonate de 4-(3,3-diméthylcarbazoyl)-4-phénylpipéridine.

25 On hydrogène à 30°C et à pression atmosphérique un mélange de 9,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,9 g de palladium sur charbon à 10 % dans 100 ml d'EtOH 95. On filtre le catalyseur sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu dans 100 ml d'acétone, essore le produit cristallisé formé et le lave à l'éther. On obtient 7 g du produit attendu, F = 210-212°C.

30 Préparation 2.20

Chlorhydrate de 4-[(éthylaminocarbonyloxy)méthyl]-4-phénylpipéridine.

A) *p*-Toluènesulfonate de 4-méthoxycarbonyl-4-phénylpipéridine.

35 A une solution de 10 g de *p*-toluènesulfonate de 4-carboxy-4-phénylpipéridine dans 300 ml de MeOH, on ajoute 1 g d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate et chauffe à reflux pendant 3 jours. On concentre sous vide le mélange réactionnel,

reprend le résidu dans l'acétone et ajoute de l'éther jusqu'à précipitation. Après essorage du précipité formé, on obtient 9,34 g du produit attendu.

B) 4-Hydroxyméthyl-4-phénylpipéridine.

On refroidit à -20°C une suspension de 1,16 g d'hydruure d'aluminium et de lithium dans 50 ml de THF, ajoute 4 g du composé obtenu à l'étape précédente et laisse sous agitation une nuit en laissant remonter la température à TA. On hydrolyse par ajout de 1,2 ml d'eau, puis 2,5 ml d'une solution à 10 % de NaOH et 2,5 ml d'eau. On dilue à l'éther, filtre les sels minéraux et évapore sous vide le filtrat. On obtient 1,8 g du produit attendu.

C) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-(hydroxyméthyl)-4-phénylpipéridine.

A une solution de 22,8 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 250 ml de 1,2-diméthoxyéthane on ajoute 26,05 g de di-*tert*-butyldicarbonate et chauffe à reflux pendant 2 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu au DCM, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 17,86 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther, F = 134°C .

D) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-[(éthylaminocarbonyloxy)méthyl]-4-phénylpipéridine.

On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 2,91 g du composé obtenu à l'étape précédente, 2,4 g d'isocyanate d'éthyle, 2 gouttes de triéthylamine dans 30 ml de toluène. Puis on chauffe à 100°C pendant 24 heures et concentre sous vide le mélange réactionnel. On reprend le résidu à l'éther, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 3,85 g du produit attendu sous forme d'huile.

E) Chlorhydrate de 4-[(éthylaminocarbonyloxy)méthyl]-4-phénylpipéridine.

A une solution de 3,85 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de MeOH, on ajoute 10 ml d'HCl concentré et chauffe à 60°C pendant 2 heures. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'acétone et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,6 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange AcOEt/éther, F = $240-242^{\circ}\text{C}$.

Préparation 2.21

4-(Acétyloxyméthyl)-4-phénylpipéridine.

A une solution de 2,91 g du composé obtenu à l'étape C de la Préparation 2.20 et 1,31 g de triéthylamine dans 50 ml de DCM, on ajoute à TA 0,785 g de chlorure d'acétyle et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave deux fois la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On

reprend le résidu huileux dans 20 ml d'acide trifluoroacétique et laisse 10 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, alcalinise la phase aqueuse à pH = 11 par ajout d'une solution concentrée de NaOH, extrait au DCM, lave 5 fois la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,6 g du produit attendu.

Préparation 2.22

Benzènesulfonate de 4-benzyl-4-[(éthoxycarbonyl-N-méthylamino)méthyl]pipéridine.

A) 1-Benzyl-4-carbamoylpipéridine.

A un mélange de 58,2 g d'isonipécotamide et 69 g de K₂CO₃ dans 275 ml de DMF, on ajoute à TA et goutte à goutte 85,5 g de bromure de benzyle et laisse 2 heures sous agitation à 50°C. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 62 g du produit attendu après cristallisation dans 300 ml d'eau et séchage sous vide.

B) 1-Benzyl-4-cyanopipéridine.

On chauffe à reflux pendant 2 heures un mélange de 62 g du composé obtenu à l'étape précédente et 200 ml de POCl₃. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, alcalinise à pH = 13 par ajout d'une solution concentrée de NaOH, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On distille sous pression réduite l'huile obtenue. On obtient 52 g du produit attendu, Eb = 120°C sous 10 Pa.

C) 1,4-Dibenzyl-4-cyanopipéridine.

On refroidit à -50°C 200 ml d'une solution 1,5M de diisopropylamidure de lithium dans le cyclohexane diluée dans 100 ml de THF, ajoute goutte à goutte une solution de 52 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de THF et laisse 30 minutes sous agitation à -50°C. Puis on ajoute goutte à goutte et à température comprise entre -30°C et -25°C une solution de 51,3 g de bromure de benzyle dans 100 ml de THF et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 64 g du produit attendu après cristallisation dans le pentane.

D) 4-(Aminométhyl)-1,4-dibenzylpipéridine.

A une suspension de 1,95 g d'hydruure d'aluminium et de lithium dans 50 ml de THF, on ajoute à TA et goutte à goutte une solution de 14,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de THF puis chauffe à reflux pendant 6 heures. Après

refroidissement à TA on ajoute 2 ml d'eau, 2 ml d'une solution de NaOH 4N et 6 ml d'eau. On filtre les sels minéraux sur Célite®, décante le filtrat, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 14,7 g du produit attendu.

5 E) 1,4-Dibenzyl-4-[(formylamino)méthyl]pipéridine.

A une solution de 14,7 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 126 ml d'acide formique on ajoute à TA et goutte à goutte 42 ml d'anhydride acétique et laisse 3 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, alcalinise à pH = 13 par ajout d'une solution concentrée de NaOH, extrait à l'AcOEt, 10 lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 14,5 g du produit attendu.

F) 1,4-Dibenzyl-4-[(méthylamino)méthyl]pipéridine.

A une suspension de 5 g d'hydruure d'aluminium et de lithium dans 100 ml de THF, on ajoute à 40°C et goutte à goutte une solution de 14,5 g du composé obtenu à l'étape 15 précédente dans 100 ml de THF puis chauffe à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement à TA on ajoute 5 ml d'eau, 5 ml d'une solution de NaOH 4N et 15 ml d'eau. On filtre les sels minéraux sur Célite®, décante le filtrat, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. on obtient 12,8 g du produit attendu.

20 G) 1,4-Dibenzyl-4-[(éthoxycarbonyl-N-méthylamino)méthyl]pipéridine.

A une solution de 3 g du composé obtenu à l'étape précédente et 1,18 g de triéthylamine dans 50 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute à TA et goutte à goutte 1,26 g de chloroformiate d'éthyle et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et 25 évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/3 ; v/v). On obtient 1,6 g du produit attendu.

H) Benzènesulfonate de 4-benzyl-4-[(éthoxycarbonyl-N-méthylamino)méthyl]pipéridine.

On hydrogène à 27°C et à pression atmosphérique un mélange de 1,6 g du 30 composé obtenu à l'étape précédente, 0,66 g d'acide benzènesulfonique, 0,2 g de palladium sur charbon à 10 % et 30 ml de MeOH. On filtre le catalyseur sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On obtient 1,44 g du produit attendu.

Préparation 2.23

35 Benzènesulfonate de 4-benzyl-4-[(méthanesulfonyl-N-méthylamino)méthyl]pipéridine.

A) 1,4-Dibenzyl-4-[(méthanesulfonyl-N-méthylamino)méthyl]pipéridine.

A une solution de 3,2 g du composé obtenu à l'étape F de la Préparation 2.22 et 1,26 g de triéthylamine dans 50 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute à TA et goutte à goutte 1,26 g de chlorure de méthanesulfonyl et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 3,8 g du produit attendu.

B) Benzènesulfonate de 4-benzyl-4-[(méthanesulfonyl-N-méthylamino)méthyl]pipéridine.

On hydrogène à TA et à pression atmosphérique un mélange de 3,8 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,58 g d'acide benzènesulfonique, 0,8 g de palladium sur charbon à 10 % et 30 ml de MeOH. On filtre le catalyseur sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On obtient 4,6 g du produit attendu, après cristallisation dans le mélange DCM/éther.

Préparation 2.24

Chlorhydrate de 4-benzyl-4-[(N',N'-diméthyl-N-méthyluréido)méthyl]pipéridine.

A) 1,4-Dibenzyl-4-[(N',N'-diméthyl-N-méthyluréido)méthyl]pipéridine.

A une solution de 3,2 g du composé obtenu à l'étape F de la Préparation 2.22 et 1,2 g de triéthylamine dans 40 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute à TA et goutte à goutte 1,12 g de chlorure de N,N-diméthylcarbamoyl et chauffe à reflux pendant 4 heures. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 3,6 g du produit attendu.

B) Chlorhydrate de 4-benzyl-4-[(N',N'-diméthyl-N-méthyluréido)méthyl]pipéridine.

On laisse 1 heure 30 minutes sous agitation un mélange de 3,6 g du composé obtenu à l'étape précédente, 3,1 g de formiate d'ammonium et 0,8 g de palladium sur charbon à 5 % dans 50 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et évapore sous vide le solvant. On dissout le résidu dans du DCM, ajoute une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther jusqu'à pH = 1 et évapore sous vide les solvants. On obtient 3,2 g du produit attendu.

Préparation 2.25

4-Carbamoyl-4-(morpholin-4-yl)pipéridine.

A) 1-Benzyl-4-cyano-4-(morpholin-4-yl)pipéridine.

A un mélange de 5 g de 1-benzylpipérid-4-one et 1,9 g de cyanure de potassium dans 50 ml d'un mélange EtOH/eau (50/50 ; v/v) on ajoute 2,5 ml de morpholine puis 5,1 g de Na₂S₂O₅ et chauffe à 60°C pendant 2 heures. On rajoute 2,5 ml de morpholine et laisse une nuit sous agitation à TA. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel et essore le produit cristallisé formé. On obtient 5,5 g du produit attendu.

B) 1-Benzyl-4-carbamoyl-4-(morpholin-4-yl)pipéridine.

On chauffe à 100°C pendant 2 heures un mélange de 14 g du composé obtenu à l'étape précédente et 50 ml d'acide sulfurique à 95 %. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur 100 g de glace, amène à pH = 7 par ajout d'une solution concentrée de NH₄OH, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/5 ; v/v) à (100/10 ; v/v). On obtient 3,4 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso.

C) 4-Carbamoyl-4-(morpholin-4-yl)pipéridine.

A une solution de 3,4 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de MeOH on ajoute 3,1 g de formiate d'ammonium et 0,8 g de palladium sur charbon à 5 % et laisse 2 heures sous agitation à TA. On filtre le catalyseur sur Célite® et évapore sous vide le filtrat. On obtient 2,2 g du produit attendu après cristallisation dans le propan-2-ol.

EXEMPLE 1

Chlorhydrate de 3-benzyl-5-[2-(4-benzylpipérid-1-yl)éthyl]-5-(3,4-dichlorophényl)-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one, monohydrate.

A) 3-Benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-5-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one.

On refroidit à +5°C une solution de 4 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 dans 60 ml de THF, ajoute 1,37 g de *tert*-butylate de potassium puis, goutte à goutte, une solution de 1,92 g de bromure de benzyle dans 15 ml de THF. On laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA et concentre sous vide le mélange réactionnel. On extrait le résidu à l'AcOEt, lave trois fois la phase organique à l'eau, deux fois par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 4,2 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

B) 3-Benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-5-(2-hydroxyéthyl)-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one, 0,25 hydrate.

A une solution de 4,2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 40 ml de MeOH, on ajoute jusqu'à pH = 1 une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et laisse 48 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par une solution saturée d'HCl gaz dans le MeOH et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu à l'éther et essore le précipité formé. On obtient 3,44 g du produit attendu, F = 143°C.

C) 3-Benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-5-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl]tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one.

On refroidit à +5°C une solution de 1,4 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,45 g de triéthylamine dans 50 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 0,46 g de chlorure de méthanesulfonyle dans 5 ml de DCM. Après l'addition, on concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave deux fois la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,7 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 2,03 ppm : t : 2H

2,98 ppm : s : 3H

3,78 ppm : système AB : 2H

3,83 ppm : t : 2H

4,1 à 4,8 ppm : m : 4H

7,0 à 7,6 ppm : m : 8H

D) Chlorhydrate de 3-benzyl-5-[2-(4-benzylpipérid-1-yl)éthyl]-5-(3,4-dichlorophényl)-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one, monohydrate.

On chauffe à 60°C pendant 2 heures 30 minutes un mélange de 1,6 g de 4-benzylpipéridine, 1,7 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,6 g d'iodure de potassium dans 10 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave deux fois la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM. On reprend le produit obtenu par une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,9 g du produit attendu, F = 122°C.

EXEMPLE 2

Chlorhydrate de 3-benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-5-[2-(4-hydroxy-4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape D de l'EXEMPLE 1 à partir de 1,32 g de 4-hydroxy-4-phénylpipéridine, 1,55 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 1, 0,56 g d'iodure de potassium dans 10 ml de DMF. On chromatographie sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (96/4 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et évapore sous vide les solvants. On obtient 0,72 g du composé attendu après cristallisation dans l'éther, F = 172°C.

EXEMPLE 3

Chlorhydrate de 5-[2-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-3-benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one, 1,5 hydrate.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape D de l'EXEMPLE 1 à partir de 2,77 g de 4-acétamido-4-phénylpipéridine, 1,7 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 1, 0,61 g d'iodure de potassium dans 10 ml de DMF. On chromatographie sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (97/3 ; v/v). On reprend le résidu par une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,6 g du produit attendu après cristallisation dans l'AcOEt, F = 168°C.

EXEMPLE 4

Chlorhydrate de 3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]-5-(3,4-dichlorophényl)-5-[2-(4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one, hémihydrate.

A) 3-[3,5-Bis(trifluorométhyl)benzyl]-5-(3,4-dichlorophényl)-5-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one.

On refroidit à +5°C une solution de 3,7 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 dans 60 ml de THF, ajoute 1,27 g de *tert*-butylate de potassium puis goutte à goutte une solution de 2,72 g de chlorure de 3,5-bis(trifluorométhyl)benzyle dans 15 ml de THF. On laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA et concentre sous vide le mélange réactionnel. On reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 5,9 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

B) 3-[3,5-Bis(trifluorométhyl)benzyl]-5-(3,4-dichlorophényl)-5-(2-hydroxyéthyl)-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one.

A une solution de 5,9 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de MeOH, on ajoute jusqu'à pH = 1 une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et laisse 15 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend deux fois le résidu par une solution saturée d'HCl gaz dans le MeOH et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu à l'hexane et essore le précipité formé. On obtient 3,9 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 1,9 ppm : t : 2H

2,9 à 3,6 ppm : m : 4H

3,8 ppm : système AB : 2H

35 4,35 ppm : s : 2H

5,45 ppm : se : 1H

7,1 à 7,8 ppm : m : 3H

8,0 à 8,5 ppm : m : 3H

8,9 ppm : se : 1H

- 5 C) 3-[3,5-Bis(trifluorométhyl)benzyl]-5-(3,4-dichlorophényl)-5-[2-(méthanesulfonyl oxy)éthyl]-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one.

10 On refroidit à +5°C une solution de 3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,7 g de triéthylamine dans 50 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 0,66 g de chlorure de méthanesulfonyl dans 6 ml de DCM et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution d'HCl 2N, à l'eau, par une solution à 5 % de NaHCO₃, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 3,4 g du produit attendu.

- 15 D) Chlorhydrate de 3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]-5-(3,4-dichlorophényl)-5-[2-(4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one, hémihydrate.

20 On chauffe à 60°C pendant 3 heures un mélange de 0,32 g de 4-phénylpipéridine, 1 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,28 g d'iodure de potassium dans 5 ml de DMF. Après refroidissement on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On reprend le produit obtenu par une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,22 g du produit attendu, F = 174°C.

25 EXEMPLE 5

Chlorhydrate de 5-[2-(4-benzylpipérid-1-yl)éthyl]-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]-5-(3,4-dichlorophényl)-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one, 1,5 hydrate.

30 On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape D de l'EXEMPLE 4 à partir de 0,3 g de 4-benzylpipéridine, 0,8 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 4, 0,24 g d'iodure de potassium et 5 ml de DMF. On chromatographie sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (96/4 ; v/v). On reprend le produit obtenu par une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,13 g du produit attendu, F = 124°C.

EXEMPLE 6

35 Dichlorhydrate de 5-[2-(4-anilinopipérid-1-yl)éthyl]-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]-5-(3,4-dichlorophényl)-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one, monohydrate.

On chauffe à 50-60°C pendant 5 heures un mélange de 0,3 g de 4-anilinopipéridine, 0,8 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 4, 0,69 g de carbonate de potassium dans 5 ml d'acétonitrile. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave deux fois la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (96/4 ; v/v). On reprend le produit obtenu par une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,12 g du produit attendu, F = 158°C.

10 EXEMPLE 7

Chlorure de 5-(3,4-dichlorophényl)-5-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo [2.2.2] oct-1-yl]éthyl]-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one, 2,5 hydrate.

On chauffe à 60°C pendant 5 heures un mélange de 0,53 g de 4-phényl-1-azabicyclo[2.2.2]octane, 1,4 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 4 dans 5 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait au DCM, lave deux fois la phase organique par une solution d'HCl 2N, trois fois par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (92/8 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,21 g du produit attendu, F = 138°C.

20 EXEMPLE 8

Chlorhydrate de 3-benzyl-5-[3-(4-benzylpipérid-1-yl)propyl]-5-(3,4-dichlorophényl)-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one.

25 A) 3-Benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-5-[3-(tétrahydropyran-2-yloxy)propyl]-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one.

On refroidit à +5°C une solution de 12,5 g du composé obtenu à la Préparation 1.2 dans 150 ml de THF, ajoute 4,13 g de *tert*-butylate de potassium puis goutte à goutte une solution de 5,78 g de bromure de benzyle dans 30 ml de THF. On laisse 1 heure sous agitation à TA et concentre sous vide. On reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave deux fois la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient le produit attendu que l'on utilise tel quel.

30 B) 3-Benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-5-(3-hydroxypropyl)-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one.

35

On reprend le composé obtenu à l'étape précédente par une solution saturée d'HCl gaz dans le MeOH et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend deux fois le résidu par une solution saturée d'HCl gaz dans le MeOH et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (96/4 ; v/v). On obtient 10,6 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

C) 3-Benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-5-[3-(méthanesulfonyloxy)propyl]-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one.

On refroidit à +5°C une solution de 10 g du composé obtenu à l'étape précédente, 3,07 g de triéthylamine dans 350 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 3,19 g de chlorure de méthanesulfonyle dans 35 ml de DCM. Après l'addition, on concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave deux fois la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 11 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

D) Chlorhydrate de 3-benzyl-5-[3-(4-benzylpipérid-1-yl)propyl]-5-(3,4-dichlorophényl)-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one.

On chauffe à 50°C pendant 2 heures un mélange de 1,86 g de 4-benzylpipéridine, 2 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,7 g d'iodure de potassium dans 10 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave deux fois la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On reprend le produit obtenu par une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,4 g du produit attendu après cristallisation dans l'AcOEt, F = 219°C.

EXEMPLE 9

Chlorhydrate de 3-benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-5-[3-(4-hydroxy-4-phényl pipérid-1-yl)propyl]-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one, hémihydrate.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape D de l'EXEMPLE 8 à partir de 1,6 g de 4-hydroxy-4-phénylpipéridine, 2 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 8, 0,75 g d'iodure de potassium dans 10 ml de DMF. On chromatographie sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (96/4 ; v/v). On reprend le produit obtenu par une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 1,34 g du produit attendu, F = 125°C.

EXEMPLE 10

Chlorhydrate de 5-[3-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)propyl]-3-benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one, 1,5 hydrate.

On dissout 2,02 g de chlorhydrate de 4-acétamido-4-phénylpipéridine dans 5 ml d'eau, alcalinise à pH = 13 par ajout de NaOH concentré, extrait au DCM, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans 10 ml de DMF, ajoute 1,5 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 8, 0,53 g d'iodure de potassium et chauffe à 50°C pendant 2 heures 30 minutes. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave trois fois la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (96/4 ; v/v). On reprend le produit obtenu par une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,34 g du produit attendu après cristallisation dans l'AcOEt, F = 145°C.

EXEMPLE 11

Chlorhydrate de 3-benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-5-[3-[4-(N-phényl)-acétamido]pipérid-1-yl]propyl]-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one.

On chauffe à 50°C pendant 1 heure 30 minutes un mélange de 1,76 g de 4-anilinopipéridine, 2 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 8, 0,75 g d'iodure de potassium dans 10 ml de DMF. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave trois fois la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (96/4 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans 10 ml d'anhydride acétique et laisse 48 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave deux fois la phase organique par une solution à 20 % d'ammoniac dans l'eau, deux fois à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le produit obtenu par une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,4 g du produit attendu après cristallisation dans l'AcOEt, F = 195°C.

EXEMPLE 12

Chlorure de 3-benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-5-[3-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]propyl]-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one, hémihydrate.

On chauffe à 50°C pendant 3 heures un mélange de 1,2 g de 4-phényl-1-azabicyclo[2.2.2]octane, 2 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 8 dans 10 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans

l'eau, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, deux fois par une solution d'HCl 2N, deux fois à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans l'AcOEt et essore le précipité formé. On obtient 1,56 g du produit attendu, F = 235°C.

5 EXEMPLE 13

Chlorure de 3-benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-5-[3-(4-benzylpyridinio-1) propyl]-tétrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one, dihydrate.

On chauffe à 90°C pendant 6 heures un mélange de 1,07 g de 4-benzylpyridine, 2 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 8 dans 10 ml de DMF. Après
10 refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, trois fois par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (90/10 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans un minimum d'acétone, ajoute de l'éther jusqu'à précipitation et essore le
15 précipité formé. On obtient 0,8 g du produit attendu, F = 84°C.

EXEMPLE 14

Chlorhydrate de 4-benzyl-6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-(4-hydroxy-4-phényl pipérid-1-yl)éthyl]morpholin-3-one, hémihydrate.

A) 4-Benzyl-6-(3,4-dichlorophényl)-6-(2-hydroxyéthyl)morpholin-3-one.

20 A une solution de 1,7 g du composé obtenu à la Préparation 1.3 dans 30 ml de THF on ajoute à TA 0,51 g de *tert*-butylate de potassium puis lentement 0,77 g de bromure de benzyle et chauffe 2 heures à 50°C. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur
25 silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/0,5 ; v/v). On dissout le produit obtenu (1 g) dans 10 ml de MeOH, acidifie à pH = 1 par ajout d'une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et évapore sous vide les solvants. On extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,65 g du produit attendu.

30 Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 1,9 ppm : mt : 2H

2,7 à 3,3 ppm : mt : 2H

3,65 ppm : système AB : 2H

4,0 ppm : système AB : 2H

35 4,3 ppm : t : 1H

4,45 ppm : système AB : 2H

7,0 à 7,6 : m : 11H

On peut également obtenir ce composé en utilisant le procédé décrit ci-après.

A') 4-Benzyl-6-(3,4-dichlorophényl)-6-(2-hydroxyéthyl)morpholin-3-one.

On laisse deux heures sous agitation à TA un mélange de 6 g du composé obtenu à la Préparation 1.4, 1,87 g de *tert*-butylate de potassium dans 100 ml de THF, puis ajoute lentement 2,85 g de bromure de benzyle et chauffe à reflux pendant 3 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par une solution tampon pH = 2, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On dissout le produit obtenu dans du MeOH, ajoute 1,3 g d'hydroxyde de lithium monohydrate et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/1 ; v/v). On obtient 4,6 g du produit attendu.

B) 4-Benzyl-6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl]morpholin-3-one.

On refroidit à 0°C une solution de 0,65 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,34 g de triéthylamine dans 30 ml de DCM et ajoute 0,25 g de chlorure de méthanesulfonyle. Après l'addition, on concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,71 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

C) Chlorhydrate de 4-benzyl-6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-(4-hydroxy-4-phényl pipérid-1-yl)éthyl]morpholin-3-one, hémihydrate.

On chauffe à reflux pendant 4 heures un mélange de 0,7 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,378 g de 4-hydroxy-4-phénylpipéridine, 0,8 g de K₂CO₃ dans 5 ml d'acétonitrile. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/3 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans un minimum de DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,43 g du produit attendu, F = 160-162°C.

EXEMPLE 15

Chlorhydrate de 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-(4-hydroxy-4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-4-(4-phénylbenzyl)morpholin-3-one, monohydrate.

A) 6-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-6-(3,4-dichlorophényl)-4-(4-phénylbenzyl)morpholin-3-one.

On laisse 30 minutes sous agitation à TA un mélange de 1,3 g du composé obtenu à la Préparation 1.4, 0,36 g de *tert*-butylate de potassium dans 30 ml de THF, ajoute 0,79 g de 4-(bromométhyl)biphényle et chauffe à reflux pendant 2 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (100/0,5 ; v/v). On obtient 1,1 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 2,3 ppm : mt : 2H

3,55 ppm : système AB : 2H

3,9 à 4,4 ppm : m : 4H

4,5 ppm : s : 2H

7,0 à 7,8 ppm : m : 17H

B) 6-(3,4-Dichlorophényl)-6-(2-hydroxyéthyl)-4-(4-phénylbenzyl)morpholin-3-one.

On laisse 30 minutes sous agitation à TA un mélange de 1,1 g du composé obtenu à l'étape précédente, 2 ml d'une solution concentrée de NaOH dans 20 ml de MeOH. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,84 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 1,85 ppm : mt : 2H

2,7 à 3,3 ppm : mt : 2H

3,5 ppm : système AB : 2H

3,95 ppm : système AB : 2H

4,35 ppm : t : 1H

4,4 ppm : système AB : 2H

7,0 à 7,6 ppm : m : 12H

C) 6-(3,4-Dichlorophényl)-6-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl]-4-(4-phénylbenzyl)morpholin-3-one.

A une solution de 0,84 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,223 g de triéthylamine dans 30 ml de DCM, on ajoute à TA 0,252 g de chlorure de méthanesulfonyle et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,89 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

D) Chlorhydrate de 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-(4-hydroxy-4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-4-(4-phénylbenzyl)morpholin-3-one, monohydrate.

On chauffe à 80-100°C pendant 1 heure un mélange de 0,89 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,875 g de *p*-toluènesulfonate de 4-hydroxy-4-phénylpipéridine, 0,483 g de K₂CO₃ dans 2 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (100/2 ; v/v) à (100/5 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans un minimum de DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,45 g du produit attendu, F = 143-150°C.

EXEMPLE 16

Chlorure de 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]-4-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]morpholin-3-one, monohydrate.

A) 6-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-6-(3,4-dichlorophényl)-4-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]morpholin-3-one.

On laisse 30 minutes sous agitation à TA un mélange de 2,1 g du composé obtenu à la Préparation 1.4, 0,616 g de *tert*-butylate de potassium dans 50 ml de THF, ajoute 1,44 g de chlorure de 3,5-bis(trifluorométhyl)benzyle et chauffe à reflux pendant 1 heure. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par une solution tampon pH = 4, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/0,5 ; v/v). On obtient 1,8 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 2,4 ppm : mt : 2H
4,05 ppm : système AB : 2H
4,15 à 4,6 ppm : m : 4H
4,75 ppm : système AB : 2H
7,3 à 8,2 ppm : m : 11H

B) 6-(3,4-Dichlorophényl)-6-(2-hydroxyéthyl)-4-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]morpholin-3-one.

On laisse 30 minutes sous agitation à 0°C un mélange de 1,8 g du composé obtenu à l'étape précédente, 4 ml d'une solution concentrée de NaOH dans 30 ml de MeOH puis poursuit l'agitation pendant 1 heure à TA. On concentre sous vide le

mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,1 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans $\text{DMSO}-d_6$

- 5 δ : 2,0 ppm : t : 2H
2,9 à 3,45 ppm : mt : 2H
3,9 ppm : système AB : 2H
4,2 ppm : système AB : 2H
4,45 ppm : t : 1H
10 4,7 ppm : système AB : 2H
7,1 à 8,2 ppm : m : 6H

C) 6-(3,4-Dichlorophényl)-6-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl]-4-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]morpholin-3-one.

15 A une solution de 1,1 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,22 g de triéthylamine dans 30 ml de DCM, on ajoute à TA 0,25 g de chlorure de méthanesulfonyle et laisse 1 heure sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,2 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

20 D) Chlorure de 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2] oct-1-yl]éthyl]-4-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]morpholin-3-one, monohydrate.

On chauffe à 100°C pendant 1 heure un mélange de 1,2 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,45 g de 4-phényl-1-azabicyclo[2.2.2]octane dans 4 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution d'HCl 2N, par une solution saturée de NaCl, à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,9 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther iso/pentane, $F = 160^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 17

30 Chlorhydrate de 2-[2-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-4-benzoyl-2-(3,4-dichlorophényl)morpholine, monohydrate.

A) 4-Benzoyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-(2-hydroxyéthyl)morpholine.

35 On refroidit à -60°C une solution de 3,6 g du composé obtenu à la Préparation 1.5, 2,9 g de triéthylamine dans 50 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 1,83 g de chlorure de benzoyle dans 20 ml de DCM et laisse 30 minutes sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution à 10 % de NaOH, sèche sur Na_2SO_4

et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (100/1 ; v/v) à (100/5 ; v/v). On obtient 1,2 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

- 5 δ : 1,95 ppm : mt : 2H
 2,8 à 4,8 ppm : m : 9H
 6,8 à 7,9 ppm : m : 8H

B) 4-Benzoyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl]morpholine.

10 On chauffe à 60°C une solution de 1,2 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,637 g de triéthylamine dans 50 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 0,414 g de chlorure de méthanesulfonyle dans 10 ml de DCM et laisse 1 heure sous agitation à 60°C. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu par un mélange AcOEt/éther (50/50 ; v/v), lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaHCO₃, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 1 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

15 C) Chlorhydrate de 2-[2-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-4-benzoyl-2-(3,4-dichlorophényl)morpholine, monohydrate.

20 On chauffe à reflux pendant 4 heures un mélange de 1 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1 g de *p*-toluènesulfonate de 4-acétamido-4-phénylpipéridine, 1 g de K₂CO₃ dans 10 ml d'acétonitrile et 5 ml de DMF. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/3 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans un minimum de DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'une solution saturée de HCl gaz dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,4 g du produit attendu, F = 184-187°C.

EXEMPLE 18

Chlorure de 2-(3,4-dichlorophényl)-4-[(3-isopropoxyphényl)acétyl]-2-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]morpholine, monohydrate.

30 A) 2-(3,4-Dichlorophényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-4-[(3-isopropoxyphényl)acétyl]morpholine.

35 On refroidit à 0°C une solution de 1,2 g du composé obtenu à la Préparation 1.5, 0,83 g d'acide 3-isopropoxyphénylacétique, 0,86 g de triéthylamine dans 15 ml de DCM, ajoute 2 g de BOP et laisse 30 minutes sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution tampon pH = 2, à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le

solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (100/0,5 ; v/v) à (100/2 ; v/v). On obtient 0,25 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 1,2 ppm : d : 6H

5 1,8 ppm : t : 2H

2,8 à 4,8 ppm : m : 11H

6,4 à 7,8 ppm : m : 7H

B) 2-(3,4-Dichlorophényl)-4-[(3-isopropoxyphényl)acétyl]-2-[2-(méthanesulfonyl oxy)éthyl]morpholine.

10 A une solution de 0,25 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,061 g de triéthylamine dans 10 ml de DCM, on ajoute à TA 0,069 g de chlorure de méthanesulfonyle et laisse 30 minutes sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,285 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

15 C) Chlorure de 2-(3,4-dichlorophényl)-4-[(3-isopropoxyphényl)acétyl]-2-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]morpholine, monohydrate.

On chauffe à 100°C pendant 1 heure un mélange de 0,28 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,15 g de 4-phényl-1-azabicyclo[2.2.2]octane dans 2 ml de DMF. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution à 10 % d'HCl, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,17 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange acétone/éther, F = 125-130°C.

EXEMPLE 19

25 Chlorhydrate de 2-[3-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)propyl]-4-benzoyl-2-(3,4-dichlorophényl)morpholine, monohydrate.

A) 4-Benzoyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-(3-hydroxypropyl)morpholine.

On refroidit à -10°C une solution de 2 g du composé obtenu à la Préparation 1.6, 0,83 g de triéthylamine dans 30 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 0,97 g de chlorure de benzoyle dans 10 ml de DCM et laisse 30 minutes sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution à 10 % de NaOH, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/1 ; v/v). On obtient 1,7 g du produit attendu.

35 Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 1,9 à 2,2 ppm : m : 4H

3,1 à 4,6 ppm : m : 9H

7,0 à 7,9 ppm : m : 8H

B) 4-Benzoyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-[3-(méthanesulfonyloxy)propyl]morpholine.

5 On refroidit à 0°C une solution de 1,7 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,52 g de triéthylamine dans 30 ml de DCM, ajoute 0,6 g de chlorure de méthane sulfonyle et laisse 30 minutes sous agitation. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,7 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

10 C) Chlorhydrate de 2-[3-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)propyl]-4-benzoyl-2-(3,4-dichlorophényl)morpholine, monohydrate.

On chauffe à reflux pendant 3 heures un mélange de 1,7 g du composé obtenu à l'étape précédente, 2,18 g de *p*-toluènesulfonate de 4-acétamido-4-phénylpipéridine, 2,5 g de K₂CO₃ dans 10 ml de DMF et 10 ml d'acétonitrile. On concentre sous vide le
15 mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/3 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans un minimum de DCM, ajoute jusqu'à pH = 1 une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 1 g du produit attendu,
20 F = 170-173°C.

EXEMPLE 20

Chlorhydrate de 3-benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-5-[2-(4-hydroxy-4-phényl pipérid-1-yl)éthyl]oxazolidin-2-one.

A) 5-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-3-benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)oxazolidin-2-one.

25 A une solution de 1,5 g du composé obtenu à la Préparation 1.7 dans 30 ml de THF on ajoute à TA 0,44 g de *tert*-butylate de potassium et laisse 1 heure sous agitation à TA. On ajoute ensuite goutte à goutte 0,667 g de bromure de benzyle et chauffe à reflux pendant 3 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, à
30 l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (99,5/0,5 ; v/v). On obtient 0,9 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 2,6 ppm : mt : 2H

35 3,5 à 4,0 ppm : système AB : 2H

4,2 à 4,7 ppm : m : 4H

7,2 à 8,0 ppm : m : 13H

B) 3-Benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-5-(2-hydroxyéthyl)oxazolidin-2-one.

5 On laisse 30 minutes sous agitation à TA un mélange de 0,9 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,5 ml d'une solution de NaOH concentrée dans 30 ml de MeOH et 15 ml de DCM. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,7 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

C) 3-Benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-5-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl]oxazolidin-2-one.

10 A une solution de 0,7 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,21 g de triéthylamine dans 20 ml de DCM, on ajoute à TA 0,24 g de chlorure de méthane sulfonyle et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,76 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

15 D) Chlorhydrate de 3-benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-5-[2-(4-hydroxy-4-phényl pipérid-1-yl)éthyl]oxazolidin-2-one.

20 On chauffe à 50-60°C pendant 3 heures un mélange de 0,76 g de 4-hydroxy-4-phénylpipéridine, 0,282 g d'iodure de potassium dans 2 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (100/2 ; v/v) à (100/3 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans un minimum de DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,36 g du produit attendu, F = 223-225°C.

EXEMPLE 21

25 Chlorure de 5-(3,4-dichlorophényl)-5-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2] oct-1-yl]éthyl]-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one, dihydrate.

30 A) 5-(3,4-dichlorophényl)-5-(2-hydroxyéthyl)-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl] oxazolidin-2-one.

35 On laisse 30 minutes sous agitation à TA un mélange de 1,4 g du composé obtenu à la Préparation 1.7, 0,45 g de *tert*-butylate de potassium dans 30 ml de THF, ajoute 1,05 g de chlorure de 3,5-bis(trifluorométhyl)benzyle et chauffe à reflux pendant 5 heures. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le produit obtenu

dans 30 ml de MeOH, ajoute 0,18 g d'hydroxyde de lithium monohydrate et 1 ml d'eau et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/0,5 ;
5 v/v). On obtient 0,96 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 2,2 ppm : mt : 2H

3,0 à 3,55 ppm : mt : 2H

3,57 à 3,9 ppm : système AB : 2H

10 4,35 à 4,7 ppm : m : 3H

7,2 à 8,1 ppm : m : 6H

B) 5-(3,4-dichlorophényl)-5-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl]-3-[3,5-bis(trifluoro méthyl)benzyl]oxazolidin-2-one.

15 A une solution de 0,95 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,21 g de triéthylamine dans 20 ml de DCM, on ajoute à TA 0,24 g de chlorure de méthane sulfonyle et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,1 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

20 C) Chlorure de 5-(3,4-dichlorophényl)-5-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2] oct-1-yl]éthyl]-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one, dihydrate.

On chauffe à 60°C pendant 5 heures un mélange de 0,46 g de 4-phényl-1-azabicyclo[2.2.2]octane, 1,1 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 2 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait
25 au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, par une solution d'HCl 2N, à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,6 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/pentane, F = 127-130°C (déc).

EXEMPLE 22

30 Chlorhydrate de 5-[2-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-1-benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-4-méthylpipérazin-2,3-dione.

A) 1-Benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-4-méthyl-5-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]pipérazin-2,3-dione.

35 A une solution de 0,6 g du composé obtenu à la Préparation 1.8 dans 10 ml de THF on ajoute 0,2 g de *tert*-butylate de potassium et laisse 1 heure sous agitation à TA. Puis on ajoute 0,21 ml de bromure de benzyle et chauffe à 40°C pendant 2

heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,58 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther, $F = 178^\circ\text{C}$.

- 5 B) 1-Benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-5-(2-hydroxyéthyl)-4-méthylpipérazin-2,3-dione.

On laisse 1 heure sous agitation un mélange de 0,56 g du composé obtenu à l'étape précédente, 10 ml de MeOH et 1 ml d'une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans l'éther iso et essore le précipité formé. On obtient 0,45 g du produit attendu, $F = 198^\circ\text{C}$.

- 10 C) 1-Benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-5-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl]-4-méthylpipérazin-2,3-dione.

On refroidit à 0°C une solution de 0,44 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,24 ml de triéthylamine dans 10 ml de DCM, ajoute lentement 0,12 ml de chlorure de méthanesulfonyle et laisse 15 minutes sous agitation. On lave deux fois le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,5 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

- 15 D) Chlorhydrate de 5-[2-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-1-benzyl-5-(3,4-dichlorophényl)-4-méthylpipérazin-2,3-dione.

On chauffe à 80°C pendant 8 heures 30 minutes un mélange de 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,85 g de *p*-toluènesulfonate de 4-acétamido-4-phénylpipéridine, 0,6 g de K_2CO_3 dans 5 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, essore le précipité formé et le lave à l'eau. On dissout le précipité dans du DCM, sèche la phase organique sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (93/7 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, acidifie à $\text{pH} = 1$ par ajout d'une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et concentre sous vide. On obtient 0,105 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther, $F = 220^\circ\text{C}$ (déc).

EXEMPLE 23

- 30 Dichlorhydrate de 3-[2-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-4-méthylpipérazine, hémihydrate.

- A) 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-4-méthyl-3-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl] pipérazine.

35 A une solution de 1 g du composé obtenu à la Préparation 1.9 dans 15 ml de DCM, on ajoute 0,45 ml de triéthylamine puis on refroidit le mélange réactionnel à 0°C et ajoute goutte à goutte 0,32 ml de chlorure de benzoyle. On lave ensuite le

mélange réactionnel à l'eau, par une solution de NaOH 1N, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant à l'heptane puis par le mélange heptane/AcOEt (50/50 ; v/v). On obtient 0,95 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

- 5 B) Chlorhydrate de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(2-hydroxyéthyl)-4-méthylpipérazine.

A une solution de 0,95 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de MeOH on ajoute jusqu'à pH = 1 une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et laisse 2 heures à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'éther, essore le précipité
10 formé et le sèche. On obtient 0,8 g du composé attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 1,1 à 1,9 ppm : m : 2H

2,1 à 5,1 ppm : m : 12H

7,1 à 8,5 ppm : m : 8H

- 15 C) Dichlorhydrate de 3-[2-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-4-méthylpipérazine, hémihydrate.

A une solution de 0,8 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de DCM, on ajoute 0,78 ml de triéthylamine puis refroidit à -20°C et ajoute goutte à goutte 0,25 ml de chlorure de méthanesulfonyle. On laisse 10 minutes sous agitation,
20 puis lave le mélange réactionnel à l'eau, par une solution à 10 % de Na₂CO₃, sèche la phase organique sur MgSO₄ et filtre. On ajoute au filtrat 1,5 g de p-toluènesulfonate de 4-acétamido-4-phénylpipéridine et concentre sous vide. On reprend le résidu dans 10 ml de DMF, ajoute 1,5 g de K₂CO₃ et chauffe à 80°C pendant 2 heures 30 minutes. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel dans de l'eau glacée, extrait à
25 l'AcOEt, lave la phase organique par une solution de NaOH 1N, à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (93/7 ; v/v). On reprend le produit obtenu par une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,86 g du produit attendu, F = 210°C (déc).

30 EXEMPLE 24

Chlorure, chlorhydrate de 3-(3,4-dichlorophényl)-1-[(3-isopropoxyphényl)acétyl]-4-méthyl-3-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]pipérazine.

- A) 3-(3,4-dichlorophényl)-1-[(3-isopropoxyphényl)acétyl]-4-méthyl-3-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]pipérazine.

35 A une solution de 1 g du composé obtenu à la Préparation 1.9 dans 15 ml de DCM, on ajoute 0,57 ml de triéthylamine puis 0,52 g d'acide 3-

5 isopropoxyphénylacétique et 1,3 g de BOP. On laisse 15 minutes sous agitation à TA et concentre sous vide. On extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaOH 1N, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant à l'heptane puis par le mélange heptane/AcOEt (50/50 ; v/v). On obtient 1,1 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

B) Chlorhydrate de 3-(3,4-dichlorophényl)-3-(2-hydroxyéthyl)-1-[(3-isopropoxyphényl) acétyl]-4-méthylpipérazine.

10 A une solution de 1,1 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de MeOH on ajoute jusqu'à pH = 1 une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et laisse 2 heures 30 minutes à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'éther, essore le précipité formé et le sèche. On obtient 1,05 g du produit attendu.

15 C) Chlorure, chlorhydrate de 3-(3,4-dichlorophényl)-1-[(3-isopropoxyphényl) acétyl]-4-méthyl-3-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]pipérazine.

A une solution de 1,05 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de DCM, on ajoute 0,8 ml de triéthylamine puis refroidit à -20°C et ajoute goutte à goutte 0,22 ml de chlorure de méthanesulfonyle. Après 5 minutes, on lave le mélange réactionnel à l'eau, par une solution à 10 % de Na₂CO₃, on sèche la phase organique sur MgSO₄ et filtre. Puis on ajoute au filtrat 1 g de 4-phénylquinuclidine et concentre sous vide. On reprend le résidu dans 1 ml de DMF et chauffe à 80°C pendant 1 heure. Après refroidissement à TA, on dilue le mélange réactionnel au DCM, lave deux fois par une solution d'HCl 2N, par une solution saturée de NaCl, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (90/10 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans l'éther iso et essore le précipité formé. On obtient 1,05 g du produit attendu, F = 168°C (déc).

EXEMPLE 25

30 Chlorhydrate de 6-[2-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-4-benzyl-6-(3,4-difluorophényl)morpholin-3-one, hémihydrate.

A) 6-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-4-benzyl-6-(3,4-difluorophényl)morpholin-3-one.

35 On laisse 30 minutes sous agitation à TA un mélange de 1,1 g du composé obtenu à la Préparation 1.10, 0,38 g de *tert*-butylate de potassium dans 50 ml de THF, ajoute 0,51 g de bromure de benzyle et chauffe à reflux pendant 2 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution tampon pH = 2, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant.

On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (100/2 ; v/v). On obtient 0,6 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 2,3 ppm : mt : 2H

5 3,75 ppm : système AB : 2H

3,9 à 4,4 ppm : m : 4H

4,5 ppm : s : 2H

7,0 à 8,0 ppm : m : 13H

B) 4-Benzyl-6-(3,4-difluorophényl)-6-(2-hydroxyéthyl)morpholin-3-one.

10 On laisse 30 minutes sous agitation à TA un mélange de 0,6 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,5 ml d'une solution concentrée de NaOH dans 10 ml de MeOH. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,42 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

15 C) 4-Benzyl-6-(3,4-difluorophényl)-6-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl]morpholin-3-one.

20 A une solution de 0,42 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,146 g de triéthylamine dans 20 ml de DCM, on ajoute à TA 0,137 g de chlorure de méthanesulfonyle et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,49 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

D) Chlorhydrate de 6-[2-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-4-benzyl-6-(3,4-difluorophényl)morpholin-3-one, hémihydrate.

25 On chauffe à 80°C pendant 2 heures un mélange de 0,49 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,94 g de *p*-toluènesulfonate de 4-acétamido-4-phénylpipéridine, 0,48 g de K₂CO₃ dans 1 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/3 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans un minimum de DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'une solution saturée d'HCl gaz dans 30 l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,5 g du produit attendu, F = 273-275°C.

EXEMPLE 26

35 Chlorure de 6-(3,4-difluorophényl)-6-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]-4-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]morpholin-3-one, dihydrate.

A) 6-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-6-(3,4-difluorophényl)-4-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]morpholin-3-one.

5 On laisse 1 heure sous agitation à TA un mélange de 1 g du composé obtenu à la Préparation 1.10, 0,32 g de *tert*-butylate de potassium dans 20 ml de THF, puis on ajoute 0,735 g de chlorure de 3,5-bis(trifluorométhyl)benzyle et chauffe à reflux pendant 5 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient le produit attendu que l'on utilise tel quel.

10 B) 6-(3,4-Difluorophényl)-6-(2-hydroxyéthyl)-4-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]morpholin-3-one.

On dissout le produit obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de MeOH, ajoute 0,235 g d'hydroxyde de lithium monohydrate et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100:1 ; v/v). On obtient 0,84 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995
1000
1005
1010
1015
1020
1025
1030
1035
1040
1045
1050
1055
1060
1065
1070
1075
1080
1085
1090
1095
1100
1105
1110
1115
1120
1125
1130
1135
1140
1145
1150
1155
1160
1165
1170
1175
1180
1185
1190
1195
1200
1205
1210
1215
1220
1225
1230
1235
1240
1245
1250
1255
1260
1265
1270
1275
1280
1285
1290
1295
1300
1305
1310
1315
1320
1325
1330
1335
1340
1345
1350
1355
1360
1365
1370
1375
1380
1385
1390
1395
1400
1405
1410
1415
1420
1425
1430
1435
1440
1445
1450
1455
1460
1465
1470
1475
1480
1485
1490
1495
1500
1505
1510
1515
1520
1525
1530
1535
1540
1545
1550
1555
1560
1565
1570
1575
1580
1585
1590
1595
1600
1605
1610
1615
1620
1625
1630
1635
1640
1645
1650
1655
1660
1665
1670
1675
1680
1685
1690
1695
1700
1705
1710
1715
1720
1725
1730
1735
1740
1745
1750
1755
1760
1765
1770
1775
1780
1785
1790
1795
1800
1805
1810
1815
1820
1825
1830
1835
1840
1845
1850
1855
1860
1865
1870
1875
1880
1885
1890
1895
1900
1905
1910
1915
1920
1925
1930
1935
1940
1945
1950
1955
1960
1965
1970
1975
1980
1985
1990
1995
2000
2005
2010
2015
2020
2025
2030
2035
2040
2045
2050
2055
2060
2065
2070
2075
2080
2085
2090
2095
2100
2105
2110
2115
2120
2125
2130
2135
2140
2145
2150
2155
2160
2165
2170
2175
2180
2185
2190
2195
2200
2205
2210
2215
2220
2225
2230
2235
2240
2245
2250
2255
2260
2265
2270
2275
2280
2285
2290
2295
2300
2305
2310
2315
2320
2325
2330
2335
2340
2345
2350
2355
2360
2365
2370
2375
2380
2385
2390
2395
2400
2405
2410
2415
2420
2425
2430
2435
2440
2445
2450
2455
2460
2465
2470
2475
2480
2485
2490
2495
2500
2505
2510
2515
2520
2525
2530
2535
2540
2545
2550
2555
2560
2565
2570
2575
2580
2585
2590
2595
2600
2605
2610
2615
2620
2625
2630
2635
2640
2645
2650
2655
2660
2665
2670
2675
2680
2685
2690
2695
2700
2705
2710
2715
2720
2725
2730
2735
2740
2745
2750
2755
2760
2765
2770
2775
2780
2785
2790
2795
2800
2805
2810
2815
2820
2825
2830
2835
2840
2845
2850
2855
2860
2865
2870
2875
2880
2885
2890
2895
2900
2905
2910
2915
2920
2925
2930
2935
2940
2945
2950
2955
2960
2965
2970
2975
2980
2985
2990
2995
3000
3005
3010
3015
3020
3025
3030
3035
3040
3045
3050
3055
3060
3065
3070
3075
3080
3085
3090
3095
3100
3105
3110
3115
3120
3125
3130
3135
3140
3145
3150
3155
3160
3165
3170
3175
3180
3185
3190
3195
3200
3205
3210
3215
3220
3225
3230
3235
3240
3245
3250
3255
3260
3265
3270
3275
3280
3285
3290
3295
3300
3305
3310
3315
3320
3325
3330
3335
3340
3345
3350
3355
3360
3365
3370
3375
3380
3385
3390
3395
3400
3405
3410
3415
3420
3425
3430
3435
3440
3445
3450
3455
3460
3465
3470
3475
3480
3485
3490
3495
3500
3505
3510
3515
3520
3525
3530
3535
3540
3545
3550
3555
3560
3565
3570
3575
3580
3585
3590
3595
3600
3605
3610
3615
3620
3625
3630
3635
3640
3645
3650
3655
3660
3665
3670
3675
3680
3685
3690
3695
3700
3705
3710
3715
3720
3725
3730
3735
3740
3745
3750
3755
3760
3765
3770
3775
3780
3785
3790
3795
3800
3805
3810
3815
3820
3825
3830
3835
3840
3845
3850
3855
3860
3865
3870
3875
3880
3885
3890
3895
3900
3905
3910
3915
3920
3925
3930
3935
3940
3945
3950
3955
3960
3965
3970
3975
3980
3985
3990
3995
4000
4005
4010
4015
4020
4025
4030
4035
4040
4045
4050
4055
4060
4065
4070
4075
4080
4085
4090
4095
4100
4105
4110
4115
4120
4125
4130
4135
4140
4145
4150
4155
4160
4165
4170
4175
4180
4185
4190
4195
4200
4205
4210
4215
4220
4225
4230
4235
4240
4245
4250
4255
4260
4265
4270
4275
4280
4285
4290
4295
4300
4305
4310
4315
4320
4325
4330
4335
4340
4345
4350
4355
4360
4365
4370
4375
4380
4385
4390
4395
4400
4405
4410
4415
4420
4425
4430
4435
4440
4445
4450
4455
4460
4465
4470
4475
4480
4485
4490
4495
4500
4505
4510
4515
4520
4525
4530
4535
4540
4545
4550
4555
4560
4565
4570
4575
4580
4585
4590
4595
4600
4605
4610
4615
4620
4625
4630
4635
4640
4645
4650
4655
4660
4665
4670
4675
4680
4685
4690
4695
4700
4705
4710
4715
4720
4725
4730
4735
4740
4745
4750
4755
4760
4765
4770
4775
4780
4785
4790
4795
4800
4805
4810
4815
4820
4825
4830
4835
4840
4845
4850
4855
4860
4865
4870
4875
4880
4885
4890
4895
4900
4905
4910
4915
4920
4925
4930
4935
4940
4945
4950
4955
4960
4965
4970
4975
4980
4985
4990
4995
5000
5005
5010
5015
5020
5025
5030
5035
5040
5045
5050
5055
5060
5065
5070
5075
5080
5085
5090
5095
5100
5105
5110
5115
5120
5125
5130
5135
5140
5145
5150
5155
5160
5165
5170
5175
5180
5185
5190
5195
5200
5205
5210
5215
5220
5225
5230
5235
5240
5245
5250
5255
5260
5265
5270
5275
5280
5285
5290
5295
5300
5305
5310
5315
5320
5325
5330
5335
5340
5345
5350
5355
5360
5365
5370
5375
5380
5385
5390
5395
5400
5405
5410
5415
5420
5425
5430
5435
5440
5445
5450
5455
5460
5465
5470
5475
5480
5485
5490
5495
5500
5505
5510
5515
5520
5525
5530
5535
5540
5545
5550
5555
5560
5565
5570
5575
5580
5585
5590
5595
5600
5605
5610
5615
5620
5625
5630
5635
5640
5645
5650
5655
5660
5665
5670
5675
5680
5685
5690
5695
5700
5705
5710
5715
5720
5725
5730
5735
5740
5745
5750
5755
5760
5765
5770
5775
5780
5785
5790
5795
5800
5805
5810
5815
5820
5825
5830
5835
5840
5845
5850
5855
5860
5865
5870
5875
5880
5885
5890
5895
5900
5905
5910
5915
5920
5925
5930
5935
5940
5945
5950
5955
5960
5965
5970
5975
5980
5985
5990
5995
6000
6005
6010
6015
6020
6025
6030
6035
6040
6045
6050
6055
6060
6065
6070
6075
6080
6085
6090
6095
6100
6105
6110
6115
6120
6125
6130
6135
6140
6145
6150
6155
6160
6165
6170
6175
6180
6185
6190
6195
6200
6205
6210
6215
6220
6225
6230
6235
6240
6245
6250
6255
6260
6265
6270
6275
6280
6285
6290
6295
6300
6305
6310
6315
6320
6325
6330
6335
6340
6345
6350
6355
6360
6365
6370
6375
6380
6385
6390
6395
6400
6405
6410
6415
6420
6425
6430
6435
6440
6445
6450
6455
6460
6465
6470
6475
6480
6485
6490
6495
6500
6505
6510
6515
6520
6525
6530
6535
6540
6545
6550
6555
6560
6565
6570
6575
6580
6585
6590
6595
6600
6605
6610
6615
6620
6625
6630
6635
6640
6645
6650
6655
6660
6665
6670
6675
6680
6685
6690
6695
6700
6705
6710
6715
6720
6725
6730
6735
6740
6745
6750
6755
6760
6765
6770
6775
6780
6785
6790
6795
6800
6805
6810
6815
6820
6825
6830
6835
6840
6845
6850
6855
6860
6865
6870
6875
6880
6885
6890
6895
6900
6905
6910
6915
6920
6925
6930
6935
6940
6945
6950
6955
6960
6965
6970
6975
6980
6985
6990
6995
7000
7005
7010
7015
7020
7025
7030
7035
7040
7045
7050
7055
7060
7065
7070
7075
7080
7085
7090
7095
7100
7105
7110
7115
7120
7125
7130
7135
7140
7145
7150
7155
7160
7165
7170
7175
7180
7185
7190
7195
7200
7205
7210
7215
7220
7225
7230
7235
7240
7245
7250
7255
7260
7265
7270
7275
7280
7285
7290
7295
7300
7305
7310
7315
7320
7325
7330
7335
7340
7345
7350
7355
7360
7365
7370
7375
7380
7385
7390
7395
7400
7405
7410
7415
7420
7425
7430
7435
7440
7445
7450
7455
7460
7465
7470
7475
7480
7485
7490
7495
7500
7505
7510
7515
7520
7525
7530
7535
7540
7545
7550
7555
7560
7565
7570
7575
7580
7585
7590
7595
7600
7605
7610
7615
7620
7625
7630
7635
7640
7645
7650
7655
7660
7665
7670
7675
7680
7685
7690
7695
7700
7705
7710
7715
7720
7725
7730
7735
7740
7745
7750
7755
7760
7765
7770
7775
7780
7785
7790
7795
7800
7805
7810
7815
7820
7825
7830
7835
7840
7845
7850
7855
7860
7865
7870
7875
7880
7885
7890
7895
7900
7905
7910
7915
7920
7925
7930
7935
7940
7945
7950
7955
7960
7965
7970
7975
7980
7985
7990
7995
8000
8005
8010
8015
8020
8025
8030
8035
8040
8045
8050
8055
8060
8065
8070
8075
8080
8085
8090
8095
8100
8105
8110
8115
8120
8125
8130
8135
8140
8145
8150
8155
8160
8165
8170
8175
8180
8185
8190
8195
8200
8205
8210
8215
8220
8225
8230
8235
8240
8245
8250
8255
8260
8265
8270
8275
8280
8285
8290
8295
8300
8305
8310
8315
8320
8325
8330
8335
8340
8345
8350
8355
8360
8365
8370
8375
8380
8385
8390
8395
8400
8405
8410
8415
8420
8425
8430
8435
8440
8445
8450
8455
8460
8465
8470
8475
8480
8485
8490
8495
8500
8505
8510
8515
8520
8525
8530
8535
8540
8545
8550
8555
8560
8565
8570
8575
8580
8585
8590
8595
8600
8605
8610
8615
8620
8625
8630
8635
8640
8645
8650
8655
8660
8665
8670
8675
8680
8685
8690
8695
8700
8705
8710
8715
8720
8725
8730
8735
8740
8745
8750
8755
8760
8765
8770
8775
8780
8785
8790
8795
8800
8805
8810
8815
8820
8825
8830
8835
8840
8845
8850
8855
8860
8865
8870
8875
8880
8885
8890
8895
8900
8905
8910
8915
8920
8925
8930
8935
8940
8945
8950
8955
8960
8965
8970
8975
8980
8985
8990
8995
9000
9005
9010
9015
9020
9025
9030
9035
9040
9045
9050
9055
9060
9065
9070
9075
9080
9085
9090
9095
9100
9105
9110
9115
9120
9125
9130
9135
9140
9145
9150
9155
9160
9165
9170
9175
9180
9185
9190
9195
9200
9205
9210
9215
9220
9225
9230
9235
9240
9245
9250
9255
9260
9265
9270
9275
9280
9285
9290
9295
9300
9305
9310
9315
9320
9325
9330
9335
9340
9345
9350
9355
9360
9365
9370
9375
9380
9385
9390
9395
9400
9405
9410
9415
9420
9425
9430
9435
9440
9445
9450
9455
9460
9465
9470
9475
9480
9485
9490
9495
9500
9505
9510
9515
9520
9525
9530
9535
9540
9545
9550
9555
9560
9565
9570
9575
9580
9585
9590
9595
9600
9605
9610
9615
9620
9625
9630
9635
9640
9645
9650
9655
9660
9665
9670
9675
9680
9685
9690
9695
9700
9705
9710
9715
9720
9725
9730
9735
9740
9745
9750
9755
9760
9765
9770
9775
9780
9785
9790
9795
9800
9805
9810
9815
9820
9825
9830
9835
9840
9845
9850
9855
9860
9865
9870
9875
9880
9885
9890
9895
9900
9

Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution d'HCl 2N, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,41 g du produit attendu.

5 Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 2,0 à 2,6 ppm : m : 8H

2,7 à 3,7 ppm : m : 8H

3,9 ppm : système AB : 2H

4,1 à 5,1 ppm : m : 4H

10 7,0 à 8,2 ppm : m : 11H

EXEMPLE 27

Chlorhydrate de 2-[2-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-4-benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)morpholine, monohydrate.

A) 4-Benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-(2-hydroxyéthyl)morpholine.

15 A une solution de 0,77 g du composé obtenu à la Préparation 1.11, 0,7 g de triéthylamine dans 30 ml de DCM, on ajoute goutte à goutte à TA une solution de 0,9 g de chlorure de benzoyle dans 20 ml de DCM et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau et évapore sous vide le solvant. On dissout le résidu dans du MeOH, 20 ajoute 0,53 g d'hydroxyde de lithium monohydrate et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/0,5 ; v/v). On obtient 0,5 g du produit attendu.

25 Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 1,95 ppm : mt : 2H

2,8 à 4,9 ppm : m : 9H

6,8 à 7,8 ppm : m : 8H

30 B) 4-Benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl]morpholine.

A une solution de 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,17 g de triéthylamine dans 20 ml de DCM, on ajoute goutte à goutte à TA une solution de 0,19 g de chlorure de méthanesulfonyle dans 5 ml de DCM et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,56 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

C) Chlorhydrate de 2-[2-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-4-benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)morpholine, monohydrate.

On chauffe à 80°C pendant 3 heures un mélange de 0,56 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1 g de *p*-toluènesulfonate de 4-acétamido-4-phénylpipéridine, 0,7 g de K₂CO₃ dans 2 ml de DMF. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/3 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans un minimum de DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'une solution saturée de HCl gaz dans l'éther et concentre sous vide. On obtient 0,4 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange EtOH/éther, F = 179-182°C.

EXEMPLE 28

Chlorure de 5-(3,4-difluorophényl)-5-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one, 1,5 hydrate.

A) 5-(3,4-Difluorophényl)-5-(2-hydroxyéthyl)-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one.

On laisse 1 heure sous agitation à TA un mélange de 1,5 g du composé obtenu à la Préparation 1.12, 0,48 g de *tert*-butylate de potassium dans 15 ml de THF, ajoute 1,1 g de chlorure de 3,5-bis(trifluorométhyl)benzyle et chauffe à reflux pendant 5 heures. On concentre sous vide, reprend le résidu par une solution tampon pH = 2, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le produit obtenu dans 20 ml de MeOH, ajoute 0,2 g d'hydroxyde de lithium monohydrate et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/1 ; v/v). On obtient 1,3 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 2,2 ppm : mt : 2H

3,0 à 3,55 ppm : mt : 2H

3,75 ppm : système AB : 2H

4,4 à 4,6 ppm : m : 3H

7,1 à 8,2 ppm : m : 6H

B) 5-(3,4-Difluorophényl)-5-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl]-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one.

A une solution de 1,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,3 g de triéthylamine dans 20 ml de DCM, on ajoute à TA 0,34 g de chlorure de méthanesulfonyle et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,1 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

C) Chlorure de 5-(3,4-difluorophényl)-5-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one, 1,5 hydrate.

On chauffe à 60° c pendant 5 heures un mélange de 0,46 g de 4-phényl-1-azabicyclo[2.2.2]octane, 1,1 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 2 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, par une solution d'HCl 2N, à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,6 g du produit attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 2,1 ppm : mt : 6H

2,7 ppm : t : 2H

2,85 à 4,0 ppm : m : 10H

4,6 ppm : système AB : 2H

7,1 à 8,2 ppm : m : 11H

EXEMPLE 29

Chlorhydrate de 4-[2-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-1-benzyl-4-(3,4-dichlorophényl)-3-méthylimidazolidin-2-one.

A) 1-Benzyl-4-(3,4-dichlorophényl)-3-méthyl-4-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]imidazolidin-2-one.

A une solution de 1,45 g du composé obtenu à la Préparation 1.13 dans 20 ml de THF, on ajoute 0,5 g de *tert*-butylate de potassium et laisse 1 heure sous agitation à TA. Puis on ajoute 0,48 ml de bromure de benzyle et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et concentre sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant à l'heptane puis par le mélange heptane/AcOEt (40/60 ; v/v). On obtient 1,5 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

B) 1-Benzyl-4-(3,4-dichlorophényl)-4-(2-hydroxyéthyl)-3-méthylimidazolidin-2-one.

A une solution de 1,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de MeOH, on ajoute jusqu'à pH = 1 une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu au MeOH et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,05 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 118°C.

5 C) 1-Benzyl-4-(3,4-dichlorophényl)-4-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl]-3-méthylimidazolidin-2-one.

On refroidit à 0°C une solution de 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,34 ml de triéthylamine dans 10 ml de DCM, ajoute 0,17 ml de chlorure de méthanesulfonyle et laisse 15 minutes sous agitation. On lave le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient le produit attendu que l'on utilise tel quel.

10 D) Chlorhydrate de 4-[2-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-1-benzyl-4-(3,4-dichlorophényl)-3-méthylimidazolidin-2-one.

15 On chauffe à 80°C pendant 3 heures un mélange du composé obtenu à l'étape précédente, 0,8 g de *p*-toluènesulfonate de 4-acétamido-4-phénylpipéridine, 0,8 g de K₂CO₃ dans 5 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution 1N de NaOH, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans un minimum de DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et concentre sous vide. On obtient 0,3 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 206°C.

20
25 **EXEMPLE 30**

Chlorure de 4-(3,4-dichlorophényl)-4-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]-3-méthyl-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]imidazolidin-2-one.

A) 4-(3,4-Dichlorophényl)-3-méthyl-4-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]imidazolidin-2-one.

30 On laisse 1 heure sous agitation à TA un mélange de 1,45 g du composé obtenu à la Préparation 1.13, 0,5 g de *tert*-butylate de potassium dans 20 ml de THF puis on ajoute 1,04 g de chlorure de 3,5-bis(trifluorométhyl)benzyle et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en

35

éluant à l'heptane puis par le mélange heptane/AcOEt (50/50 ; v/v). On obtient 2,1 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

B) 4-(3,4-Dichlorophényl)-4-(2-hydroxyéthyl)-3-méthyl-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]imidazolidin-2-one.

5 A une solution de 2,1 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de MeOH, on ajoute 1 ml d'une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu au MeOH et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,7 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange éther iso/pentane, F = 96°C.

10 C) 4-(3,4-Dichlorophényl)-4-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl]-3-méthyl-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]imidazolidin-2-one.

On refroidit à 0°C une solution de 0,56 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,3 ml de triéthylamine dans 10 ml de DCM, ajoute 0,15 ml de chlorure de méthanesulfonyle et laisse 15 minutes sous agitation. On lave le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient le produit attendu que l'on utilise tel quel.

D) Chlorure de 4-(3,4-dichlorophényl)-4-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]-3-méthyl-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]imidazolidin-2-one.

On chauffe à 80°C pendant 3 heures un mélange du composé obtenu à l'étape précédente, 0,35 g de 4-phényl-1-azabicyclo[2.2.2]octane dans 1 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans un mélange de 50 ml d'eau, 50 ml de DCM et 3 ml d'HCl concentré et laisse 5 minutes sous agitation. On essore le précipité formé, le lave à l'eau, au DCM puis à l'éther et le sèche. On obtient 0,3 g du produit attendu, F = 290°C.

25 EXEMPLE 31

Chlorhydrate de 6-[3-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)propyl]-4-benzyl-6-(3,4-dichlorophényl)morpholin-3-one.

A) 4-Benzyl-6-[3-(benzoyloxy)propyl]-6-(3,4-dichlorophényl)morpholin-3-one.

30 A une solution de 1,34 g du composé obtenu à la Préparation 1.14 dans 20 ml de THF, on ajoute 0,369 g de *tert*-butylate de potassium et laisse 1 heure sous agitation à TA. Puis on ajoute 0,564 g de bromure de benzyle et chauffe à reflux le mélange réactionnel pendant 2 heures. On concentre sous vide, reprend le résidu par une solution tampon pH = 2, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient le produit attendu que l'on utilise tel quel.

35

B) 4-Benzyl-6-(3,4-dichlorophényl)-6-(3-hydroxypropyl)morpholin-3-one.

A une solution du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de MeOH on ajoute 0,277 g d'hydroxyde de lithium monohydrate et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,9 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 0,9 à 2,1 ppm : m : 4H

3,3 ppm : qd : 2H

3,7 ppm : système AB : 2H

4,15 ppm : système AB : 2H

4,4 ppm : t : 1H

4,5 ppm : système AB : 2H

7,1 à 7,8 ppm : m : 8H

C) 4-Benzyl-6-(3,4-dichlorophényl)-6-[3-(méthanesulfonyloxy)propyl]morpholin-3-one.

A une solution de 0,9 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,288 g de triéthylamine dans 50 ml de DCM, on ajoute à TA 0,316 g de chlorure de méthanesulfonyle et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,08 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

D) Chlorhydrate de 6-[3-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)propyl]-4-benzyl-6-(3,4-dichlorophényl)morpholin-3-one.

On chauffe à 80°C pendant 3 heures un mélange de 1,08 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,4 g de *p*-toluènesulfonate de 4-acétamido-4-phénylpipéridine, 1,3 g de K₂CO₃ dans 5 ml de DMF. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/3 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, ajoute jusqu'à pH = 1 une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et évapore sous vide. On obtient 0,6 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange EtOH/éther, F = 151-153°C.

EXEMPLE 32

Chlorhydrate de 4-(3,4-dichlorophényl)-3-méthyl-4-[2-(4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]imidazolidin-2-one.

On chauffe à 80°C pendant 5 heures un mélange de 0,55 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 30, 0,47 g de 4-phénylpipéridine, 0,5 g de K₂CO₃ dans 4 ml de DMF. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel dans l'eau glacée, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution de NaOH 1N, à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans l'éther, ajoute jusqu'à pH = 1 une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,25 g du produit attendu, F = 208°C.

EXEMPLE 33

Chlorhydrate de 4-benzyl-6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipérid-1-yl]éthyl]morpholin-3-one, monohydrate.

On chauffe à 80°C pendant 2 heures un mélange de 0,98 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 14, 0,645 g de 4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pipéridine, 0,69 g de K₂CO₃ dans 3 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait par le mélange AcOEt/éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/2 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans un minimum de DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,42 g du produit attendu, F = 155-178°C.

EXEMPLE 34

Chlorhydrate de 6-[2-[4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phénylpipérid-1-yl]éthyl]-4-benzyl-6-(3,4-dichlorophényl)morpholin-3-one, monohydrate.

On chauffe à 80-100°C pendant 2 heures un mélange de 1,1 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 14, 1,85 g de *p*-toluènesulfonate de 4-(acétyl-N-méthylamino)-4-phénylpipéridine, 1,3 g de K₂CO₃ dans 3 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH de (100/1 ; v/v) à (100/4 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, ajoute jusqu'à pH = 1 une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,62 g du produit attendu, F = 148-150°C.

EXEMPLE 35

Chlorhydrate de 4-benzyl-6-[2-[4-(éthoxycarbonylamino)-4-phénylpipérid-1-yl]éthyl]-6-(3,4-dichlorophényl)morpholin-3-one, monohydrate.

On chauffe à 80–100°C pendant 2 heures un mélange de 1,1 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 14, 1 g de trifluoroacétate de 4-(éthoxycarbonylamino)-4-phénylpipéridine, 0,7 g de K₂CO₃ dans 3 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, laisse 30 minutes sous agitation, essore le précipité formé, le lave à l'eau, et le sèche sous vide à 60°C. On chromatographie le précipité sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH de (100/1 ; v/v) à (100/4,5 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, ajoute jusqu'à pH = 1 une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,52 g du produit attendu, F = 148–150°C.

EXEMPLE 36

Chlorhydrate de 4-benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-[4-(N',N'-diméthyl uréido)-4-phénylpipérid-1-yl]éthyl]morpholine, monohydrate, isomère (-).

A) 4-Benzoyl-2-[2-(benzoyloxy)éthyl]-2-(3,4-difluorophényl)morpholine, isomère (-).

On refroidit à 0°C une solution de 8,9 g du composé obtenu à la Préparation 1.17 (isomère (-)), 3 g de triéthylamine dans 100 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 3,59 g de chlorure de benzoyle dans 20 ml de DCM et laisse 30 minutes sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/0,5 ; v/v). On obtient 9,3 g du produit attendu.

$$\alpha_D^{20} = -4,7^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$$

B) 4-Benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-(2-hydroxyéthyl)morpholine, isomère (-).

A une solution de 11,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 60 ml de MeOH, on ajoute à TA et goutte à goutte 6,6 g d'une solution de NaOH à 30 % dans l'eau et laisse 1 heure sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH de (100/1 ; v/v) à (100/5 ; v/v). On obtient 8,4 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 80°C.

$$\alpha_D^{20} = -56,1^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$$

C) 4-Benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl]morpholine, isomère (-).

A une solution de 1 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,3 g de triéthylamine dans 25 ml de DCM, on ajoute à TA et goutte à goutte une solution de 0,36 g de chlorure de méthanesulfonyle dans 3 ml de DCM et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaHCO₃, à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,05 g du produit attendu.

$$\alpha_D^{20} = -36,1^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$$

D) Chlorhydrate de 4-benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-[4-(N',N'-diméthyluréido)-4-phénylpipérid-1-yl]éthyl]morpholine, monohydrate, isomère (-).

On dissout 2 g du composé obtenu à la Préparation 2.2 dans de l'eau, alcalinise par ajout d'une solution de NaOH concentrée, extrait au DCM, sèche la phase organique sur MgSO₄, évapore sous vide le solvant et obtient 1,08 g de base libre. On reprend le produit obtenu dans 3 ml de DMF, ajoute 0,95 g du composé obtenu à l'étape précédente et chauffe à 80°C pendant 3 heures. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, essore le précipité formé et le lave à l'eau. On dissout le précipité dans du DCM, lave la phase organique par une solution de NaOH à 10 %, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH de (100/1 ; v/v) à (100/7,5 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, ajoute jusqu'à pH = 1 une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther et évapore sous vide les solvants. On obtient 0,3 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/pentane, F = 168-172°C.

$$\alpha_D^{20} = -22,2^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$$

EXEMPLE 37

Chlorhydrate de 4-benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-[4-(N',N'-diméthyluréido)-4-phénylpipérid-1-yl]éthyl]morpholine, hémihydrate, isomère (+).

A) 4-Benzoyl-2-[2-(benzoyloxy)éthyl]-2-(3,4-difluorophényl)morpholine, isomère (+).

On refroidit à 0°C une solution de 20 g du composé obtenu à la Préparation 1.18 (isomère (+)), 8 ml de triéthylamine dans 200 ml de DCM, ajoute goutte à goutte 6 ml de chlorure de benzoyle et laisse 15 minutes sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution d'HCl 1N, par une solution de Na₂CO₃ à 10 %, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 22 g du produit attendu sous forme d'huile.

$$\alpha_D^{20} = +4,7^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$$

B) 4-Benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-(2-hydroxyéthyl)morpholine, isomère (+).

On laisse 1 heure sous agitation à TA un mélange de 22 g du composé obtenu à l'étape précédente, 9 ml d'une solution de NaOH à 30 % dans l'eau et 200 ml d'EtOH 95. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique trois fois à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 13,7 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange éther/éther iso, $F = 80^\circ\text{C}$.

$$\alpha_D^{20} = +59,5^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$$

C) 4-Benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl]morpholine, isomère (+).

On refroidit à 0°C une solution de 1 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,45 ml de triéthylamine dans 10 ml de DCM, ajoute 0,25 ml de chlorure de méthanesulfonyle et laisse 15 minutes sous agitation. On lave le mélange réactionnel à l'eau, par une solution de Na_2CO_3 à 10 %, sèche la phase organique sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,2 g du produit attendu sous forme d'huile.

D) Chlorhydrate de 4-benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-[4-(N',N'-diméthyluréido)-4-phénylpipérid-1-yl]éthyl]morpholine, hémihydrate, isomère (+).

On chauffe à 80°C pendant 3 heures un mélange de 1,2 g du composé obtenu à l'étape précédente, 3 g du composé obtenu à la Préparation 2.2, 2 g de K_2CO_3 dans 10 ml de DMF. On verse le mélange réactionnel dans de l'eau glacée, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution de NaOH 1N, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (96/4 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, ajoute jusqu'à $\text{pH} = 1$ une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et évapore sous vide. On obtient 0,66 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso.

$$\alpha_D^{20} = +22,2^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$$

EXEMPLE 38

Chlorhydrate de 5-(3,4-dichlorophényl)-5-[2-(4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one.

On chauffe à 80°C pendant 3 heures un mélange de 1,5 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 21, 1,03 g de 4-phénylpipéridine dans 3 ml de DMF. Après

refroidissement, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/1 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, ajoute jusqu'à pH = 1 une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et évapore sous vide. On obtient 0,7 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/pentane, F = 112-114°C.

EXEMPLE 39

Chlorhydrate de 5-[2-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-5-(3,4-dichlorophényl)-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one, monohydrate.

On chauffe à 80°C pendant 3 heures un mélange de 1,5 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 21, 1,5 g de *p*-toluènesulfonate de 4-acétamido-4-phénylpipéridine, 1,6 g de K₂CO₃ dans 4 ml de DMF. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait par le mélange AcOEt/éther (50/50 ; v/v), lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/3 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, ajoute jusqu'à pH = 1 une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et évapore sous vide. On obtient 0,66 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/pentane, F = 165-170°C.

EXEMPLE 40

Chlorure de 5-[2-[4-benzyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]-5-(3,4-dichlorophényl)-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one, monohydrate.

On chauffe à 80°C pendant 2 heures un mélange de 1,4 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 21, 0,6 g de 4-benzylquinuclidine dans 3 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par 300 ml d'une solution d'HCl à 10 %, par 300 ml d'une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,35 g du produit attendu après cristallisation dans l'AcOEt, F = 172-175°C.

EXEMPLE 41

Chlorhydrate de 4-benzyl-6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)pipérid-1-yl]éthyl]morpholin-3-one, monohydrate.

On chauffe à 80-100°C pendant 3 heures un mélange de 1,1 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 14, 1,2 g de benzènesulfonate de 4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)pipéridine, 0,95 g de K₂CO₃ dans 3 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, essore le précipité formé, le lave à l'eau et le sèche sous vide. On chromatographie le précipité sur silice

H en éluant par le mélange DCM/MeOH de (100/2 ; v/v) à (100/3 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans un minimum de DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,54 g du produit attendu, F = 158-160°C.

5 **EXEMPLE 42**

Dichlorhydrate de 4-benzyl-6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(2-diméthylamino thiazol-4-yl)-4-phénylpipérid-1-yl]éthyl]morpholin-3-one.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 41 à partir de 1,1 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 14, 1,3 g de *p*-toluènesulfonate de 4-[2-(diméthylamino)thiazol-4-yl]-4-phénylpipéridine, 0,97 g de K₂CO₃ et 4 ml de DMF. On obtient 0,76 g du produit attendu, F = 155-160°C.

EXEMPLE 43

Chlorhydrate de 4-benzoyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-[2-[4-(morpholin-4-ylcarbonylamino)-4-phénylpipérid-1-yl]éthyl]morpholine, monohydrate.

15 A) 4-Benzoyl-2-[2-(benzoyloxy)éthyl]-2-(3,4-dichlorophényl)morpholine.

A une solution de 5 g du composé obtenu à la Préparation 1.19, 1,4 g de triéthylamine dans 100 ml de DCM, on ajoute à TA et goutte à goutte 2,03 g de chlorure de benzoyle et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/1 ; v/v). On obtient 4 g du produit attendu.

B) 4-Benzoyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-(2-hydroxyéthyl)morpholine.

On laisse 30 minutes sous agitation à TA un mélange de 4 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,7 g d'hydroxyde de lithium monohydrate dans 50 ml de MeOH. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 3,1 g du produit attendu.

On prépare également ce composé en suivant le mode opératoire décrit à l'étape A de l'EXEMPLE 17.

30 C) 4-Benzoyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl]morpholine.

A une solution de 3,1 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,95 g de triéthylamine dans 50 ml de DCM, on ajoute à TA et goutte à goutte 1,07 g de chlorure de méthanesulfonyle et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu par un mélange AcOEt/éther (50/50 ;

v/v), lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 3,7 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

On prépare également ce composé en suivant le mode opératoire décrit à l'étape B de l'EXEMPLE 17.

5 D) Chlorhydrate de 4-benzoyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-[2-[4-(morpholin-4-ylcarbonylamino)-4-phénylpipérid-1-yl]éthyl]morpholine, monohydrate.

On chauffe à 100°C pendant 3 heures un mélange de 1,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,5 g de *p*-toluènesulfonate de 4-(morpholin-4-ylcarbonylamino)-4-phénylpipéridine, 1,2 g de K_2CO_3 dans 3 ml de DMF. Après
10 refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, essore le précipité formé et le sèche sous vide. On chromatographie le précipité sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH de (100/2 ; v/v) à (100/3 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans un minimum de DCM, acidifie à $\text{pH} = 1$ par ajout d'une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et concentre sous vide. On obtient 0,13 g du produit attendu après
15 cristallisation dans l'éther iso.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans $\text{DMSO}-d_6$.

δ : 1,8 à 4,0 ppm : m : 26H

6,5 ppm : s : 1H

6,9 à 7,8 ppm : m : 13H

20 10,65 ppm : s : 1H

EXEMPLE 44

Dichlorhydrate de 4-benzoyl-2-(3,4-dichlorophényl)-2-[2-[4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylaminocarbonyl)pipérid-1-yl]éthyl]morpholine, dihydrate.

On chauffe à 100°C pendant 4 heures un mélange de 1,3 g du composé obtenu à
25 l'étape C de l'EXEMPLE 43, 1,46 g de benzènesulfonate de 4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylaminocarbonyl)pipéridine, 1,17 g de K_2CO_3 dans 5 ml d'acétonitrile et 5 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave deux fois la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur
30 silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (97/3 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans l'acétone, ajoute jusqu'à $\text{pH} = 1$ une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 1,01 g du produit attendu, $F = 170-174^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 45

35 Chlorhydrate de 4-benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-[4-(méthoxycarbonyl amino)-4-phénylpipérid-1-yl]éthyl]morpholine, monohydrate, isomère (+).

On chauffe à 80–100°C pendant 2 heures un mélange de 1,2 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 37, 1,3 g de *p*-toluènesulfonate de 4-(méthoxycarbonyl amino)-4-phénylpipéridine, 1,2 g de K₂CO₃ dans 3 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, essore le précipité formé et le sèche sous vide. On chromatographie le précipité sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH de (100/1,5 ; v/v) à (100/3 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, ajoute jusqu'à pH = 1 une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,8 g du produit attendu, F = 170°C.

$$\alpha_D^{20} = +26,7^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$$

EXEMPLE 46

Chlorhydrate de 4-benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-[4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)pipérid-1-yl]éthyl]morpholine, monohydrate, isomère (+).

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 45 à partir de 1,2 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 37, 1,4 g de benzènesulfonate de 4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)pipéridine, 1,2 g de K₂CO₃ et 2 ml de DMF. On obtient 0,3 g du produit attendu, F = 163–168°C.

$$\alpha_D^{20} = +22,8^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$$

EXEMPLE 47

Chlorhydrate de 4-benzoyl-2-[2-[4-benzyl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)pipérid-1-yl]éthyl]-2-(3,4-difluorophényl)morpholine, 1,5 hydrate, isomère (+).

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 45 à partir de 1,2 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 37, 1,5 g de *p*-toluènesulfonate de 4-benzyl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)pipéridine, 1,2 g de K₂CO₃ et 3 ml de DMF. On obtient 0,83 g du produit attendu, F = 140°C.

$$\alpha_D^{20} = +28,4^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$$

EXEMPLE 48

Dichlorhydrate de 4-benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-[4-[2-(diméthylamino)thiazol-4-yl]-4-phénylpipérid-1-yl]éthyl]morpholine, hémihydrate, isomère (+).

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 45 à partir de 1,2 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 37, 1,55 g de *p*-toluènesulfonate de 4-[2-(diméthylamino)thiazol-4-yl]-4-phénylpipéridine, 1,2 g de K₂CO₃ et 3 ml de DMF. On obtient 0,7 g du produit attendu, F = 147°C.

$$\alpha_D^{20} = +20,3^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$$

EXEMPLE 49

Dichlorhydrate de 2-[2-[4-(2-amino-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-4-phénylpipérid-1-yl]éthyl]-4-benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)morpholine, isomère (+).

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 45 à partir de 1,2 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 37, 1,4 g de *p*-toluènesulfonate de 4-(2-amino-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-4-phénylpipéridine, 1,2 g de K₂CO₃ et 3 ml de DMF. On obtient 0,6 g du produit attendu, F = 153°C.

$$\alpha_D^{20} = +27,2^\circ (c = 1; \text{MeOH})$$

EXEMPLE 50

Chlorure de 5-(3,4-difluorophényl)-5-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one, monohydrate, isomère (-).

A) 5-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-5-(3,4-difluorophényl)-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one, isomère (-).

A une solution de 3,5 g du composé obtenu à la Préparation 1.20 (isomère (-)) dans un mélange de 50 ml de THF et 10 ml de DMF, on ajoute à TA 1,2 g de *tert*-butylate de potassium et laisse 30 minutes sous agitation à TA. Puis on ajoute 2,7 g de chlorure de 3,5-bis(trifluorométhyl)benzyle et chauffe à 60°C pendant 6 heures. On verse le mélange réactionnel sur 200 ml de tampon pH = 2, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM. On obtient 3,6 g du produit attendu.

B) 5-(3,4-Difluorophényl)-5-(2-hydroxyéthyl)-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one, isomère (-).

On laisse 2 heures sous agitation à TA un mélange de 3,6 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,32 g d'hydroxyde de lithium monohydrate dans 50 ml de MeOH et 5 ml d'eau. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave deux fois la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On obtient 2,6 g du produit attendu.

C) 5-(3,4-Difluorophényl)-5-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl]-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one, isomère (-).

On refroidit à 0°C une solution de 2,6 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de DCM, ajoute 1,14 ml de triéthylamine puis 0,62 ml de chlorure de méthanesulfonyle et laisse 10 minutes sous agitation. On concentre sous vide le

mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave deux fois la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 3 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

- 5 D) Chlorure de 5-(3,4-difluorophényl)-5-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one, monohydrate, isomère (-).

On chauffe à 90°C pendant 2 heures un mélange de 2 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1 g de 4-phényl-1-azabicyclo[2.2.2]octane dans 1 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans une solution d'HCl 1N, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution d'HCl 1N, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (90/10 ; v/v). On obtient 1,45 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, $F = 130^\circ\text{C}$ (dec).

15 $\alpha_{\text{D}}^{20} = -36,2^\circ$ ($c = 1$; MeOH)

EXEMPLE 51

Fumarate de 4-benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-[4-(N',N'-diméthyluréido)-4-phénylpipérid-1-yl]éthyl]morpholine.

- 20 A) 4-Benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-(formylméthyl)morpholine.

On refroidit à -78°C , sous atmosphère d'azote, une solution de 0,32 ml de chlorure d'oxalyle dans 7,3 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 0,51 ml de DMSO dans 3,5 ml de DCM, puis une solution de 1 g du composé obtenu à l'étape A de l'EXEMPLE 27 dans 7,5 ml de DCM et 0,7 ml de DMSO. On laisse 30 minutes sous agitation à -60°C le mélange réactionnel, puis ajoute 2 ml de triéthylamine et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On lave le mélange réactionnel par une solution d'HCl 1N, par une solution saturée de Na_2CO_3 , à l'eau, sèche la phase organique sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,03 g du produit attendu sous forme d'huile.

30 Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans $\text{DMSO}-d_6$

δ : 2,7 à 4,8 ppm : m : 8H

7,0 à 8,0 ppm : m : 8H

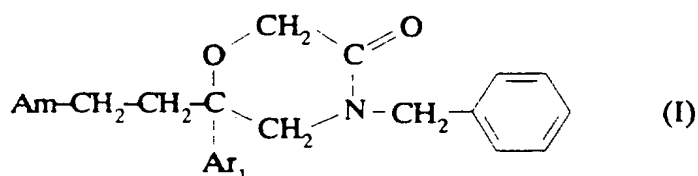
9,6 ppm : s : 1H

- 35 B) Fumarate de 4-benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-[4-(N',N'-diméthyluréido)-4-phénylpipérid-1-yl]éthyl]morpholine.

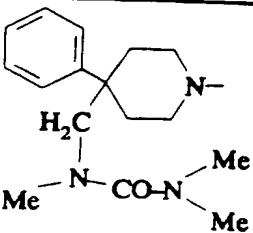
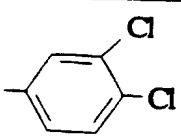
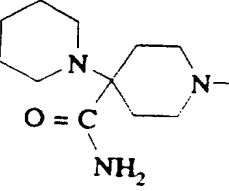
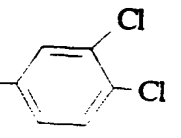
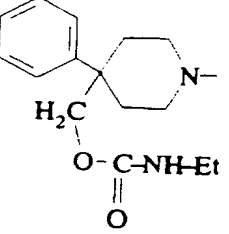
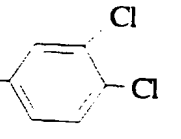
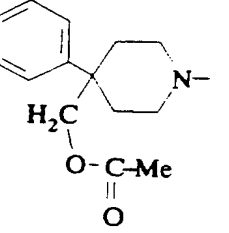
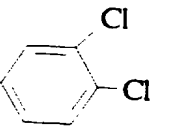
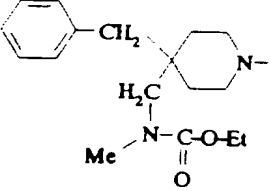
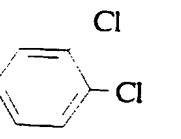
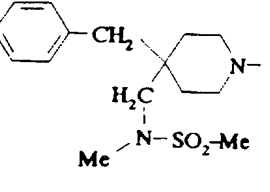
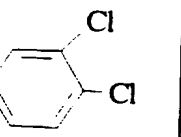
A une solution de 0,72 g de 4-(N',N'-diméthyluréido)-4-phénylpipéridine (base libre), 0,16 ml d'acide acétique dans 10 ml de MeOH, on ajoute à TA une solution de 1 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de MeOH et laisse 5 minutes sous agitation à TA. Puis on ajoute en une fois une solution de 0,19 g de cyanoborohydrure de sodium dans 10 ml de MeOH et laisse 4 heures sous agitation à TA. On neutralise le mélange réactionnel par ajout d'une solution à 10 % de Na₂CO₃, extrait au DCM, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (96/4 ; v/v). On dissout le produit obtenu (1,1 g) dans 20 ml d'acétone, ajoute 0,24 g d'acide fumarique et laisse 1 heure sous agitation à TA. On essore le produit cristallisé formé, le lave à l'acétone puis à l'éther. On obtient 1,35 g du produit attendu, F = 204°C.

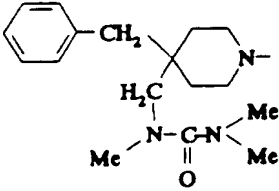
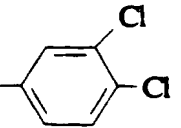
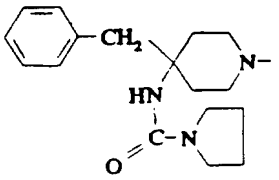
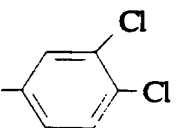
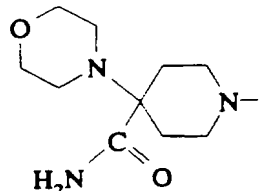
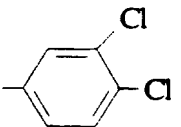
En procédant selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 34 à partir du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 14 et des pipéridines décrites dans les Préparations, on prépare les composés selon l'invention rassemblés dans le TABLEAU I ci-après.

TABLEAU I



Exemples	Am	Ar ₁	Sel, solvate ; F°C ou RMN ; solvant de recristallisation
52			HCl, 2,5 H ₂ O 138-140 pentane/éther
53			HCl, 2 H ₂ O 128 (dèc) pentane/éther

Exemples	Am	Ar ₁	Sel, solvate ; F°C ou RMN ; solvant de recristallisation
54			HCl, 2,5 H ₂ O 138-140 pentane/éther
55			2 HCl, 2 H ₂ O 198 (déc) pentane/éther iso
56			HCl, 1 H ₂ O 130-134 pentane
57			HCl, 1 H ₂ O RMN pentane/éther
58			HCl, 0,5 H ₂ O RMN DCM/éther
59			HCl, 1 H ₂ O RMN DCM/éther

Exemples	Am	Ar ₁	Sel, solvate ; F°C ou RMN ; solvant de recristallisation
60			HCl, 1 H ₂ O 148 DCM/pentane
61			HCl, 1,5 H ₂ O 158 pentane/éther
62			2 HCl, 1,5 H ₂ O 140-145 éther

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆ de l'EXEMPLE 57 :

δ : 1,6 à 3,7 ppm : m : 17 H ; 3,75 à 4,8 ppm : m : 6 H ; 7,0 à 7,6 ppm : m : 13 H ;
10,2 à 11 ppm : 2s : 1 H

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆ de l'EXEMPLE 58 :

δ : 0,8 à 4,9 ppm : m : 30 H ; 7,0 à 7,8 ppm : m : 13 H ; 10,0 ppm : s : 1 H ;

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆ de l'EXEMPLE 59 :

δ : 1,1 à 3,8 ppm : m : 24 H ; 3,9 à 4,75 ppm : m : 4 H ; 6,9 à 7,7 ppm : m : 13 H ;
9,7 ppm : s : 1 H

EXEMPLE 63

Chlorure de 6-[2-[4-benzyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]-6-(3,4-difluorophényl)-4-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]morpholin-3-one, dihydrate.

On chauffe à 90°C pendant 9 heures un mélange de 0,86 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 26, et 0,47 g de 4-benzyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane (ou 4-benzylquinuclidine) dans 1 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait au DCM, lave deux fois la phase organique par une solution d'HCl 2N, deux fois par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au

DCM puis par le mélange DCM/MeOH (90/10 ; v/v). On obtient 0,4 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther, $F = 135^{\circ}\text{C}$ (déc).

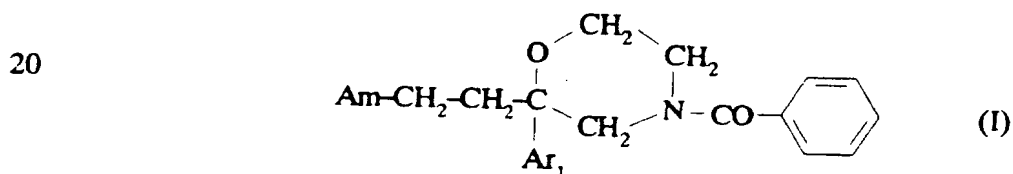
EXEMPLE 64

5 Dichlorhydrate de 6-(3,4-difluorophényl)-4-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]-6-[2-[4-(pipérid-1-yl)pipérid-1-yl]éthyl]morpholin-3-one, hémihydrate.

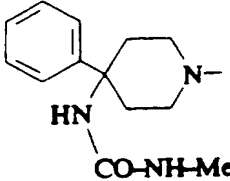
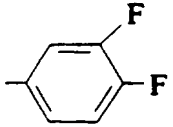
On chauffe à 70°C pendant 4 heures et 30 minutes un mélange de 0,86 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 26 et 0,7 g de 4-(pipérid-1-yl)pipéridine dans 3 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution de NaOH 1N, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (90/10 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,49 g du produit attendu, $F = 260^{\circ}\text{C}$ (déc.).

15 En procédant selon les modes opératoires décrits dans les EXEMPLES précédents, on prépare les composés selon l'invention rassemblés dans le TABLEAU II ci-après.

TABLEAU II



Exemples	Am	Ar ₁	Sel, solvate ; F ^o C ou RMN ; solvant de recristallisation
65 (a)			2 HCl, 1 H ₂ O RMN
66 (b)			HCl, 1,5 H ₂ O 192-195 DCM/éther

Exemples	Am	Ar ₁	Sel, solvate ; F°C ou RMN ; solvant de recristallisation
67 (c)			HCl, 1 H ₂ O RMN éther

(a) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 44 à partir du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 43 et du composé obtenu à la Préparation 2.16 sous forme de base libre.

(b) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de l'EXEMPLE 51 à partir du composé obtenu à l'étape A de l'EXEMPLE 51 et du composé obtenu à la Préparation 2.17 (base libre). Après chromatographie on dissout le produit obtenu dans du DCM, ajoute jusqu'à pH = 1 une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther et essore le chlorhydrate attendu.

(c) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de l'EXEMPLE 51 à partir du composé obtenu à l'étape A de l'EXEMPLE 51 et du composé obtenu à la Préparation 2.18 (base libre). Après chromatographie on reprend le produit obtenu dans une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther et essore le chlorhydrate attendu.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆ de l'EXEMPLE 65

δ : 0,8 à 4,2 ppm : m : 28H ; 7,0 à 7,8 ppm : m : 8H ; 7,9 à 8,6 ppm : 2s : 2H ; 10,4 à 11,6 ppm : m : 2H.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆ de l'EXEMPLE 67 :

δ : 2,0 à 4,2 ppm : m : 21 H ; 5,9 ppm : mt : 1 H ; 6,75 ppm : s : 1 H ; 7,0 à 7,8 ppm : m : 8 H ; 10,95 ppm : s : 1 H.

EXEMPLE 68

Chlorhydrate de 4-benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-(4-phényl-4-uréidopipérid-1-yl)éthyl]morpholine, dihydrate, isomère (+).

A) 4-Benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-(formylméthyl)morpholine, isomère (+).

On refroidit à -78°C, sous atmosphère d'azote, une solution de 2,6 ml de chlorure d'oxalyle dans 59 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 4,6 ml de DMSO dans 29,5 ml de DCM, puis une solution de 8,2 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 37 dans 59 ml de DCM et 5,7 ml de DMSO. On laisse 30 minutes sous agitation à -60°C le mélange réactionnel, puis ajoute 16 ml de triéthylamine et laisse

sous agitation en laissant remonter la température à TA. On lave le mélange réactionnel par une solution d'HCl 1N, à l'eau, par une solution saturée de NaHCO₃, à l'eau, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 7,5 g du produit attendu sous forme d'huile.

- 5 B) Chlorhydrate de 4-benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-(4-phényl)-4-uréidopipérid-1-yl]éthyl]morpholine, dihydrate, isomère (+).

A une solution de 1,6 g de 4-phényl-4-uréidopipéridine (base libre) et 0,4 ml d'acide acétique dans 26 ml de MeOH, on ajoute à TA une solution de 2,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 26 ml de MeOH et laisse 5 minutes sous agitation à TA. Puis on ajoute en une fois une solution de 0,5 g de cyanoborohydrure de sodium dans 26 ml de MeOH et laisse 4 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans 200 ml d'une solution à 10 % de Na₂CO₃, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (100/5 ; v/v) à (100/7,5 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, ajoute jusqu'à pH = 1 une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 1,6 g du produit attendu, F = 187-190°C.

$$\alpha_D^{20} = +22,5^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$$

20 EXEMPLE 69

Chlorhydrate de 4-benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-[4-(N'-méthyluréido)-4-phénylpipérid-1-yl]éthyl]morpholine, monohydrate, isomère (+).

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de l'EXEMPLE 68 à partir de 1,85 g de 4-(N'-méthyluréido)-4-phénylpipéridine (base libre), 0,44 ml d'acide acétique et 26 ml de MeOH, puis 2,75 g du composé obtenu à l'étape A de l'EXEMPLE 68 dans 26 ml de MeOH et 0,55 g de cyanoborohydrure de sodium dans 26 ml de MeOH. On obtient 2 g du produit attendu, F = 170-173°C.

$$\alpha_D^{20} = +23,4^\circ (c = 1 ; \text{MeOH})$$

30 EXEMPLE 70

Dichlorhydrate de 4-benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-[4-(3,3-diméthylcarbazoyl)-4-phénylpipérid-1-yl]éthyl]morpholine, 1,5 hydrate, isomère (+).

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de l'EXEMPLE 68 à partir de 1,55 g de 4-(3,3-diméthylcarbazoyl)-4-phénylpipéridine (base libre), 0,38 ml d'acide acétique dans 26 ml de MeOH, puis 2,4 g du composé obtenu à l'étape

A de l'EXEMPLE 68 dans 26 ml de MeOH et 0,47 g de cyanoborohydrure de sodium dans 26 ml de MeOH. On obtient 1,82 g du produit attendu.

$$\alpha_D^{20} = +22,5^\circ (c = 1; \text{MeOH})$$

5 EXEMPLE 71

Chlorure de 2-(3,4-difluorophényl)-4-[2-(3-isopropoxyphényl)acétyl]-2-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]morpholine, monohydrate.

A) 2-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-2-(3,4-difluorophényl)-4-[2-(3-isopropoxyphényl)acétyl] morpholine.

10 A une solution de 2,1 g du composé obtenu à la Préparation 1.21, 1,2 g d'acide 2-(3-isopropoxyphényl)acétique et 2,2 ml de triéthylamine dans 50 ml de DCM, on ajoute à TA 3,2 g de BOP et laisse 15 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique par une solution d'HCl 1N, à l'eau, par une solution à 10 % de Na₂CO₃, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 3,2 g du produit attendu sous forme d'huile.

15 B) 2-(3,4-Difluorophényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-4-[2-(3-isopropoxyphényl)acétyl] morpholine.

On laisse 2 heures sous agitation à TA un mélange de 3,2 g du composé obtenu à l'étape précédente, 2 ml d'une solution concentrée de NaOH et 50 ml de MeOH. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'éther, lave deux fois la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,3 g du produit attendu sous forme d'huile.

20 C) 2-(3,4-Difluorophényl)-4-[2-(3-isopropoxyphényl)acétyl]-2-[2-(méthane sulfonyloxy)éthyl]morpholine.

25 A une solution de 2,3 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de DCM, on ajoute 0,93 ml de triéthylamine puis 0,51 ml de chlorure de méthanesulfonyle et laisse 15 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution à 10 % de Na₂CO₃, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,7 g du produit attendu sous forme d'huile.

30 D) Chlorure de 2-(3,4-difluorophényl)-4-[2-(3-isopropoxyphényl)acétyl]-2-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]morpholine, monohydrate.

On chauffe à 90°C pendant 5 heures un mélange de 1,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,72 g de 4-phényl-1-azabicyclo[2.2.2]octane dans 1,5 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans une solution d'HCl 1N, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution d'HCl 1N, par une

solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (90/10 ; v/v). On obtient 0,38 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 136°C (dèc.).

5 EXEMPLE 72

Dichlorhydrate de 2-(3,4-difluorophényl)-4-[2-(3-isopropoxyphényl)acétyl]-2-[2-[4-(pipérid-1-yl)pipérid-1-yl]éthyl]morpholine, hémihydrate.

On chauffe à 70°C pendant 4 heures un mélange de 1,3 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 71 et 1,1 g de 4-(pipérid-1-yl)pipéridine dans 4 ml de DMF. 10 Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau glacée, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution de NaOH 1N, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (90/10 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans une solution saturée 15 d'acide chlorhydrique dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,49 g du produit attendu, F = 270°C (dèc.).

EXEMPLE 73

Chlorure de 2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo [2.2.2]oct-1-yl]éthyl]-4-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzoyl]morpholine, 1,5 hydrate.

20 A) 2-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-2-(3,4-difluorophényl)-4-[3,5-bis(trifluorométhyl) benzoyl] morpholine.

On refroidit à 0°C une solution de 2,1 g du composé obtenu à la Préparation 1.21 et 1 ml de triéthylamine dans 50 ml de DCM, ajoute goutte à goutte 1,24 ml de chlorure de 3,5-bis(trifluorométhyl)benzoyle et laisse 5 minutes sous agitation. On 25 lave deux fois le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 3,5 g du produit attendu sous forme d'huile.

B) 2-(3,4-Difluorophényl)-2-(2-hydroxyéthyl)-4-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzoyl] morpholine.

On laisse 2 heures sous agitation à TA un mélange de 3,5 g du composé obtenu à 30 l'étape précédente, 2 ml d'une solution concentrée de NaOH et 50 ml de MeOH. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'éther, lave deux fois la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,84 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange éther iso/pentane, F = 101°C.

35 C) 2-(3,4-Difluorophényl)-2-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl]-4-[3,5-bis(trifluorométhyl) benzoyl]morpholine.

A une solution de 0,84 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de DCM, on ajoute 0,5 ml de triéthylamine, refroidit à 0°C puis ajoute 0,26 ml de chlorure de méthanesulfonyle et laisse 5 minutes sous agitation à TA. On lave deux fois le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,98 g du produit attendu.

D) Chlorure de 2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]-4-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzoyl]morpholine, 1,5 hydrate.

On chauffe à 100°C pendant 3 heures un mélange de 0,98 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,65 g de 4-phényl-1-azabicyclo[2.2.2]octane dans 1 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans une solution d'HCl 1N, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution d'HCl 1N, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (90/10 ; v/v). On obtient 0,42 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 170°C (déc.).

EXEMPLE 74

Chlorhydrate de 5-[2-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-3-benzoyl-5-(3,4-dichlorophényl)oxazolidine, monohydrate.

A) 3-Benzoyl-5-(3,4-dichlorophényl)-5-(2-hydroxyéthyl)oxazolidine.

A une solution de 3,2 g du composé obtenu à la Préparation 1.22 et 1 g de triéthylamine dans 50 ml de DCM on ajoute à TA et goutte à goutte une solution de 1,23 g de chlorure de benzoyle dans 10 ml de DCM et laisse 1 heure sous agitation à TA. On rajoute 1,76 g de triéthylamine puis 2,46 g de chlorure de benzoyle et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans 30 ml de MeOH, ajoute 2 ml d'une solution à 30 % de NaOH et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/1,5 ; v/v). On obtient 1,6 g du produit attendu.

B) 3-Benzoyl-5-(3,4-dichlorophényl)-5-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl]oxazolidine.

A une solution de 1,6 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,485 g de triéthylamine dans 50 ml de DCM, on ajoute à TA et goutte à goutte une solution de 0,55 g de chlorure de méthanesulfonyle dans 5 ml de DCM et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase

organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,9 g du produit attendu.

C) Chlorhydrate de 5-[2-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)éthyl]-3-benzoyl-5-(3,4-dichlorophényl)oxazolidine, monohydrate.

5 On chauffe à 80-100°C pendant 2 heures un mélange de 1,8 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,7 g de *p*-toluènesulfonate de 4-acétamido-4-phénylpipéridine, 1,7 g de K_2CO_3 dans 4 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, essore le précipité formé et le sèche sous vide. On chromatographie le précipité sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/3 ; v/v). On dissout le produit dans du DCM, ajoute jusqu'à pH = 1 une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 1 g du produit attendu, F = 165-170°C.

EXEMPLE 75

15 Chlorure de 5-(3,4-difluorophényl)-5-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one, monohydrate, isomère (+).

A) 5-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-5-(3,4-difluorophényl)-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one, isomère (+).

20 On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A de l'EXEMPLE 50 à partir du composé obtenu à la Préparation 1.23 (isomère (+)).

B) 5-(3,4-Difluorophényl)-5-(2-hydroxyéthyl)-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one, isomère (+).

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de l'EXEMPLE 50 à partir du composé obtenu à l'étape précédente.

25 C) 5-(3,4-Difluorophényl)-5-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl]-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one, isomère (+).

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape C de l'EXEMPLE 50 à partir du composé obtenu à l'étape précédente.

30 D) Chlorure de 5-(3,4-difluorophényl)-5-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one, monohydrate, isomère (+).

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape D de l'EXEMPLE 50 à partir du composé obtenu à l'étape précédente et de 4-phényl-1-azabicyclo[2.2.2]octane.

35 $\alpha_D^{20} = +36,2^\circ$ (c = 1 ; MeOH).

EXEMPLE 76

Dichlorhydrate de 4-benzoyl-2-[3-[4-carbamoyl-4-(pipérid-1-yl)pipérid-1-yl]propyl]-2-(3,4-dichlorophényl)morpholine.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape C de l'EXEMPLE 19 à partir du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 19 et du composé obtenu à la Préparation 2.16.

EXEMPLE 77

Chlorure de 2-(3,4-dichlorophényl)-4-[2-(3-chlorophényl)acétyl]-2-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]morpholine.

A) 2-[2-(Benzoyloxy)éthyl]-2-(3,4-dichlorophényl)-4-[2-(3-chlorophényl)acétyl] morpholine.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A de l'EXEMPLE 71 à partir du composé obtenu à la Préparation 1.19 et l'acide 2-(3-chlorophényl)acétique.

B) 2-(3,4-Dichlorophényl)-4-[2-(3-chlorophényl)acétyl]-2-(2-hydroxyéthyl) morpholine;

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de l'EXEMPLE 71 à partir du composé obtenu à l'étape précédente.

C) 2-(3,4-Dichlorophényl)-4-[2-(3-chlorophényl)acétyl]-2-[2-(méthanesulfonyloxy)éthyl] morpholine;

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape C de l'EXEMPLE 71 à partir du composé obtenu à l'étape précédente et du chlorure de méthanesulfonyle.

D) Chlorure de 2-(3,4-dichlorophényl)-4-[2-(3-chlorophényl)acétyl]-2-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]morpholine.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape D de l'EXEMPLE 71 à partir du composé obtenu à l'étape précédente et de 4-phényl-1-azabicyclo[2.2.2]octane.

Spectre de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d₆

δ : 2,0 à 2,5 ppm : m : 8H ; 2,55 à 4,6 ppm : m : 16H ; 7,0 à 8,0 ppm : m : 12H.

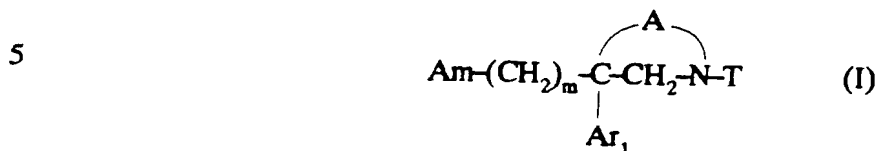
EXEMPLE 78

Chlorure de 2-(3,4-dichlorophényl)-4-[2-(3-chlorophényl)acétyl]-2-[4-benzyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]morpholine.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape D de l'EXEMPLE 71 à partir du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 77 et de 4-benzyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule :



dans laquelle :

- A représente un radical bivalent choisi parmi :

- 10
- A₁) -O-CO-
 - A₂) -CH₂-O-CO-
 - A₃) -O-CH₂-CO-
 - A₄) -O-CH₂-CH₂-
 - A₅) -N(R₁)-CO-
 - 15 A₆) -N(R₁)-CO-CO-
 - A₇) -N(R₁)-CH₂-CH₂-
 - A₈) -O-CH₂-

dans lesquels R₁ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- m est 2 ou 3 ;

20 - Ar₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiénylène non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un benzothiénylène non substitué ou substitué par un atome d'halogène ;

25 un naphtylène non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un indolyle non substitué ou N-substitué par un (C₁-C₄)alkyle ou un benzyle ; un imidazolyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un pyridyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un biphényle ;

30 - T représente un groupe choisi parmi : CH₂-Z, -CH(C₆H₅)₂, -C(C₆H₅)₃ ; T peut de plus représenter le groupe -CO-B-Z lorsque A représente un radical bivalent choisi parmi : -O-CH₂-CH₂- ou -N(R₁)-CH₂-CH₂- ou -O-CH₂- ;

- B représente une liaison directe ou un méthylène ;

- Z représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique mono-, di- ou tricyclique éventuellement substitué ;

35 - Am représente :

i- soit un groupe Am₁ de formule :

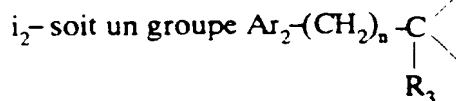


dans laquelle J_1 représente :



dans lequel :

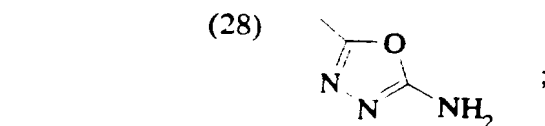
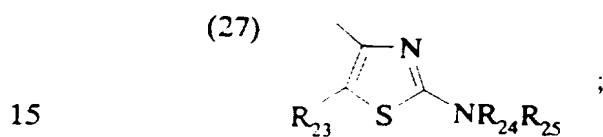
- Ar_2 représente un pyridyle ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C_1-C_4) alcoxy, un (C_1-C_4) alkyle, un trifluorométhyle, un nitro, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiényle ; un pyrimidyle ; un imidazolyle non substitué ou substitué par un (C_1-C_4) alkyle ;
- R_2 représente un hydrogène ; un (C_1-C_7) alkyle ; un benzyle ; un formyle ; un (C_1-C_7) alkylcarbonyle ;



dans lequel :

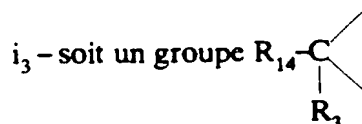
- Ar_2 est tel que défini ci-dessus ;
- n est 0 ou 1 ;
- R_3 représente un groupe choisi parmi :
 - (1) hydrogène ;
 - (2) (C_1-C_7) alkyle ;
 - (3) formyle ;
 - (4) (C_1-C_7) alkylcarbonyle ;
 - (5) cyano ;
 - (6) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OH}$;
 - (7) $-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alkyle ;
 - (8) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OCHO}$;
 - (9) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OCOR}_{17}$;
 - (10) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OCONH}-(\text{C}_1-\text{C}_7)$ alkyle ;
 - (11) $-\text{NR}_4\text{R}_5$;
 - (12) $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}_6\text{C}(=\text{W}_1)\text{R}_7$;
 - (13) $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}_6\text{COOR}_8$;
 - (14) $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}_6\text{SO}_2\text{R}_9$;
 - (15) $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}_6\text{C}(=\text{W}_1)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$;

- (16) $-\text{CH}_2-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$;
 (17) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$;
 (18) $-\text{COOH}$;
 (19) $(\text{C}_1-\text{C}_7)\text{alcoxycarbonyl}$;
 5 (20) $-\text{C}(=\text{W}_1)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$;
 (21) $-\text{CH}_2-\text{COOH}$;
 (22) $(\text{C}_1-\text{C}_7)\text{alcoxycarbonylméthyle}$;
 (23) $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{W}_1)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$;
 (24) $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OR}_{18}$;
 10 (25) $-\text{NR}_6\text{COCOR}_{19}$;
 (26) $-\text{CO}-\text{NR}_{20}-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$;



- ou R_3 constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;
 - q est 0, 1 ou 2 ;
 - W_1 représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;
 25 - R_4 et R_5 représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un $(\text{C}_1-\text{C}_7)\text{alkyle}$; R_5 peut de plus représenter un $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkylméthyle}$, un benzyle ou un phényle ; ou R_4 et R_5 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyle}$;
 30 - R_6 représente un hydrogène ou un $(\text{C}_1-\text{C}_7)\text{alkyle}$;
 - R_7 représente un hydrogène ; un $(\text{C}_1-\text{C}_7)\text{alkyle}$; un vinyle ; un phényle ; un benzyle ; un pyridyle ; un $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkyle}$ non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un furyle ; un thiényle ; un pyrrolyle ; un imidazolyle ;
 35 - ou R_6 et R_7 ensemble représentent un groupe $-(\text{CH}_2)_p-$;
 - p est 3 ou 4 ;

- R₈ représente un (C₁-C₇)alkyle ou un phényle ;
- R₉ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁-C₇)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C₁-C₇)alcoxy, un carboxy, un (C₁-C₇)alkoxycarbonyle, un (C₁-C₇)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- R₁₀ et R₁₁ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₁₁ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkyle, un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un benzyle ou un phényle ; ou R₁₀ et R₁₁ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;
- R₁₂ et R₁₃ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₁₃ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;
- R₁₇ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ;
- R₁₈ représente un hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un formyle ; un (C₁-C₇)alkylcarbonyle ;
- R₁₉ représente un (C₁-C₄)alcoxy ;
- R₂₀ représente un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ;
- R₂₁ et R₂₂ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ;
- ou bien R₂₁ et R₂₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi la pyrrolidine, la pipéridine ou la morpholine ;
- R₂₃ représente un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ;
- R₂₄ et R₂₅ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₂₅ peut de plus représenter un formyle ou un (C₁-C₇)alkylcarbonyle ;



35

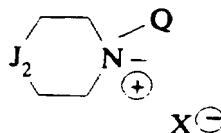
dans lequel :

- R₃ est tel que défini ci-dessus ;

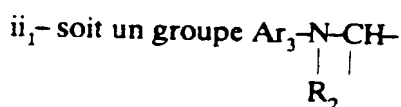
- R_{14} représente un (C_1-C_7) alkyle ; un (C_3-C_7) cycloalkyle ; R_{14} peut de plus représenter soit un groupe $-CONR_{15}R_{16}$ lorsque R_3 représente l'hydrogène, soit un groupe $-NR_{15}R_{16}$ lorsque R_3 représente l'hydrogène, un cyano, un carboxy, un (C_1-C_7) alcoxycarbonyle ou un groupe $-C(=W_1)NR_{10}R_{11}$.

- R_{15} et R_{16} représentent chacun indépendamment un (C_1-C_7) alkyle ; ou R_{15} et R_{16} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;

ii- soit un groupe Am_2 de formule :



dans laquelle J_2 représente :



dans lequel :

- Ar_3 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C_1-C_4) alcoxy, un (C_1-C_4) alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

- R_2 est tel que défini ci-dessus pour J_1 ;



dans lequel :

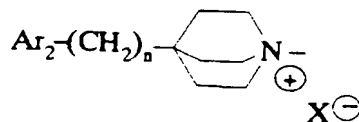
- Ar_3 est tel que défini ci-dessus ;

- n est 0 ou 1 ;

- Q représente un (C_1-C_6) alkyle ou un benzyle ; ledit substituant étant soit en position axiale soit en position équatoriale ;

- X^- est un anion ;

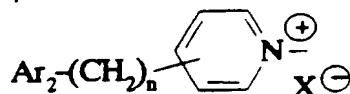
iii- soit un groupe Am_3 de formule :



dans laquelle :

- Ar₂ est tel que défini ci-dessus ;
- n est 0 ou 1 ;
- X[⊖] représente un anion ;
- iv- soit un groupe Am₄ de formule :

5



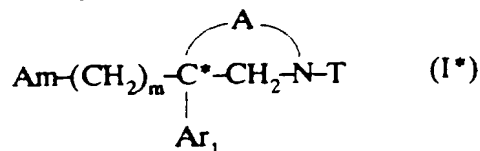
dans laquelle :

- Ar₂ est tel que défini ci-dessus ;
 - n est 0 ou 1 ;
 - X[⊖] représente un anion ;
- et ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

10

2. Composé optiquement pur selon la revendication 1 de formule :

15



dans laquelle :

- "*" signifie que l'atome de carbone ainsi marqué a la configuration absolue (+) ou (-) déterminée ;
 - Am, m, Ar₁, A et T sont tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 1 ;
- ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

20

3. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, de formule (I) ou (I*) dans laquelle :

25

- Z est Z' et représente :

- un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène ; un trifluorométhyle ; un cyano ; un hydroxy ; un nitro ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un amino non substitué ou substitué une ou deux fois par un (C₁-C₄)alkyle ; un benzylamino ; un carboxy ; un (C₁-C₁₀)alkyle ; un (C₃-C₈)cycloalkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ; un (C₁-C₁₀)alcoxy ; un (C₃-C₈)cycloalkyloxy non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ; un mercapto ; un (C₁-C₁₀)alkylthio ; un formyloxy ; un (C₁-C₆)alkylcarbonyloxy ; un formylamino ; un (C₁-C₆)alkylcarbonylamino ; un benzoylamino ; un (C₁-

30

35

(C₄)alcoxycarbonyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyloxycarbonyle ; un (C₃-C₇)cycloalkylcarbonyl ; un carbamoyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un (C₁-C₄)alkyle ; un uréido non substitué ou substitué une ou deux fois en position 3 par un (C₁-C₄)alkyle ou un (C₃-C₇)cycloalkyle ; un (pyrrolidin-1-yl)-carbonylamino, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

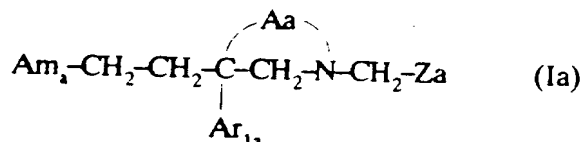
- un naphthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy ;

- un pyridyle ; un thiényle ; un indolyle ; un quinolyle ; un benzothiényle ; un imidazolyle ;

- Am, m, Ar₁, A et T sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ;

et ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

4. Composé selon l'une des revendications 1 ou 2 de formule :



dans laquelle :

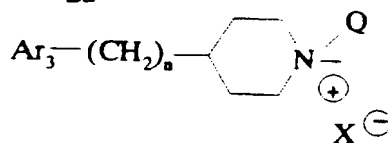
- Aa représente un radical bivalent choisi parmi : -O-CO- ; -CH₂-O-CO- ; -O-CH₂-CO- ; -N(R₁)-CO- ou -N(R₁)-CO-CO- ;

dans lesquels :

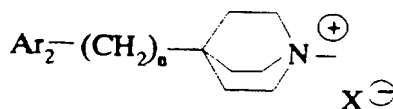
- R₁ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- Am_a représente :

* soit un groupe Am_{2a} de formule :



* soit un groupe Am₃ de formule :



- n est 0 ou 1 ;

- Q est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 et est en position axiale ;

- X[⊖] représente un anion pharmaceutiquement acceptable ;

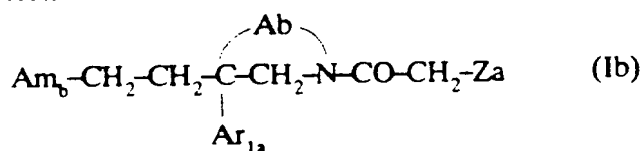
– Ar₂ et Ar₃ sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ;

– Ar_{1a} représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C₁–C₄)alcoxy, un (C₁–C₄)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

– Za représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un (C₁–C₁₀)alkyle, un (C₁–C₁₀)alcoxy, un hydroxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

et ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

5. Composé selon l'une des revendications 1 ou 2 de formule :



dans laquelle :

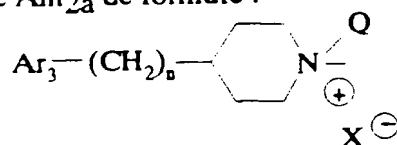
– Ab représente le radical bivalent –O–CH₂–CH₂– ou –N(R₁)–CH₂–CH₂– ou –O–CH₂– ;

dans lequel :

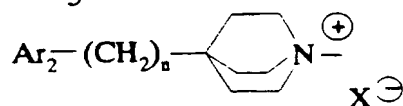
– R₁ représente un hydrogène ou un (C₁–C₄)alkyle ;

– Am_b représente :

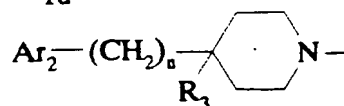
* soit un groupe Am_{2a} de formule :



* soit un groupe Am₃ de formule :



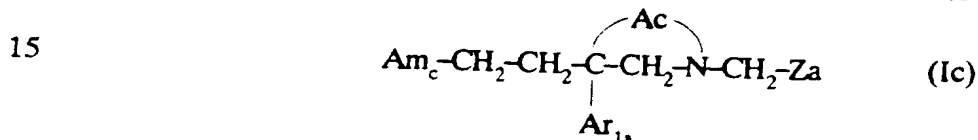
* soit un groupe Am_{1a} de formule :



– n est 0 ou 1 ;

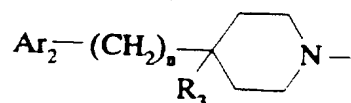
– Q est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 et est en position axiale ;

- X^{\ominus} représente un anion pharmaceutiquement acceptable ;
 - Ar_2 , Ar_3 et R_3 sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ;
 - Ar_{1a} représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C_1-C_4) alcoxy, un (C_1-C_4) alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
 - Za représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un (C_1-C_{10}) alkyle, un (C_1-C_{10}) alcoxy, un hydroxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- et ses sels avec des acides minéraux ou organiques.
6. Composé selon l'une des revendications 1 ou 2 de formule :



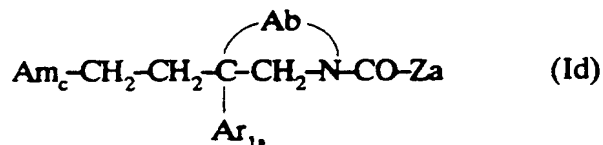
dans laquelle :

- Ac représente un radical bivalent choisi parmi : $-O-CH_2-CO-$; $-CH_2-O-CO-$;
ou
 $-O-CO-$;
- Am_c représente un groupe Am_{1a} de formule :



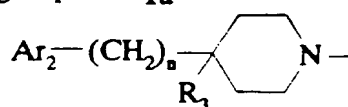
- n est 0 ou 1 ;
 - Ar_2 et R_3 sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ;
 - Ar_{1a} représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C_1-C_4) alcoxy, un (C_1-C_4) alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
 - Za représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un (C_1-C_{10}) alkyle, un (C_1-C_{10}) alcoxy, un hydroxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- et ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

7. Composé selon l'une des revendications 1 ou 2 de formule :



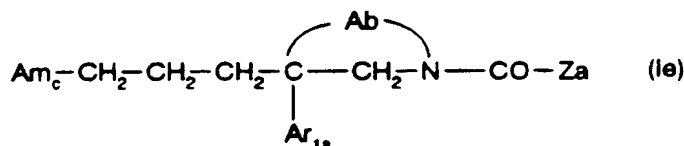
dans laquelle :

- Ab représente le radical bivalent $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-N(R}_1\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ou $\text{-O-CH}_2\text{-}$;
- R₁ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- Am_c représente un groupe Am_{1a} de formule :



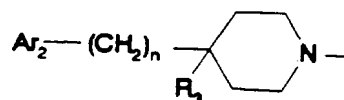
- n est 0 ou 1 ;
- Ar₂ et R₃ sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ;
- Ar_{1a} représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C₁-C₄)alkoxy, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- Za représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₁₀)alkyle, un (C₁-C₁₀)alkoxy, un hydroxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- et ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

8. Composé selon l'une des revendications 1 ou 2 de formule :



dans laquelle :

- Ab représente le radical bivalent $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ou $\text{-N(R}_1\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ou $\text{-O-CH}_2\text{-}$;
- R₁ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- Am_c représente un groupe Am_{1a} de formule :



- n est 0 ou 1 ;

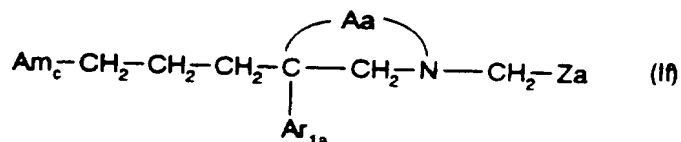
5 - Ar₂ et R₃ sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ;

10 - Ar_{1a} représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

- Za représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₁₀)alkyle, un (C₁-C₁₀)alcoxy, un hydroxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

15 et ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

9. Composé selon l'une des revendications 1 ou 2 de formule :



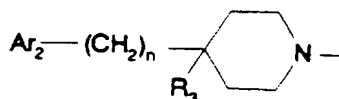
dans laquelle :

- Aa représente le radical bivalent -O-CO-, -CH₂-O-CO- ; -O-CH₂-CO- ;
-N(R₁)-CO- ou -N(R₁)-CO-CO- ;

25 dans lesquels :

- R₁ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- Am_c représente un groupe Am_{1a} de formule :



- n est 0 ou 1 ;

- Ar₂ et R₃ sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ;

35 - Ar_{1a} représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy,

un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

- Z_a représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₁₀)alkyle, un (C₁-C₁₀)alcoxy, un hydroxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

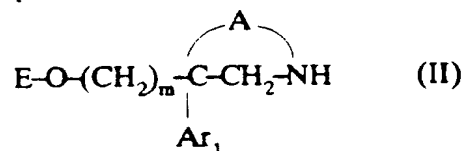
et ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

10. 4-benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-[4-(N',N'-diméthyluréido)-4-phényl pipérid-1-yl]éthyl]morpholine sous forme d'isomère (+) et ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

11. Le 5-(3,4-difluorophényl)-5-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one, avec un anion pharmaceutiquement acceptable, sous forme optiquement pure, préférentiellement sous forme de l'isomère (+).

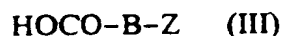
12. Procédé pour la préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 et de leurs sels, caractérisé en ce que :

1) on traite un composé de formule :



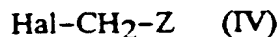
dans laquelle m, Ar₁ et A sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 et E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur,

- soit avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



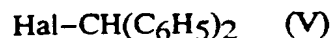
dans laquelle B et Z sont tels que définis précédemment pour (I) dans la revendication 1, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CO-B-Z,

- soit avec un dérivé halogéné de formule :



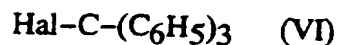
dans laquelle Z est tel que défini dans la revendication 1, et Hal représente un halogène, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CH₂-Z,

- soit avec un dérivé halogéné de formule :

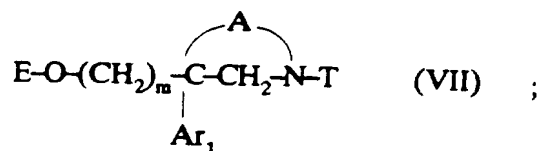


lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe -CH(C₆H₅)₂,

- soit avec un dérivé halogéné de formule :

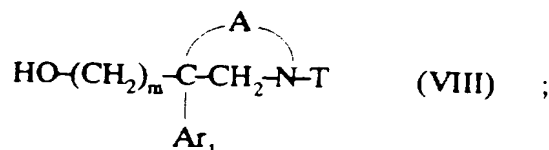


lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe $-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$,
pour obtenir un composé de formule :



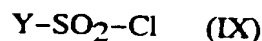
dans laquelle E, m, Ar_1 , A et T sont tels que définis ci-dessus ;

2) on élimine éventuellement le groupe O-protecteur par action d'un acide ou
d'une base, pour obtenir l'alcool de formule :

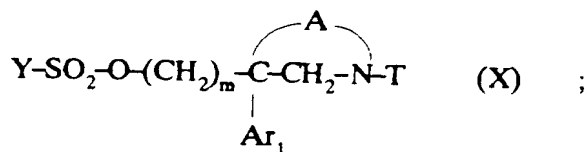


dans laquelle m, Ar_1 , A et T sont tels que définis ci-dessus ;

3) on traite l'alcool (VIII) avec un composé de formule :



dans laquelle Y représente un groupe méthyle, phényle, tolyle, trifluorométhyle,
pour obtenir un composé de formule :



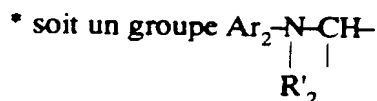
dans laquelle Y, m, Ar_1 , A et T sont tels que définis ci-dessus ;

4) on fait réagir le composé (X) :

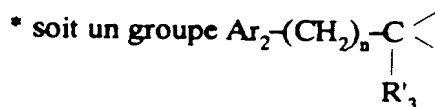
- soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



dans laquelle J'_1 représente :

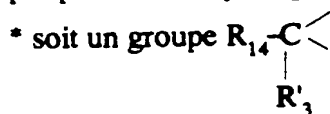


dans lequel Ar_2 est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 et R'_2 représente
soit R_2 tel que défini pour (I) dans la revendication 1 soit un précurseur de R_2 ;



dans lequel Ar_2 et n sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 et R'_3 représente soit R_3 tel que défini pour (I) dans la revendication 1, soit un précurseur de R_3 , étant entendu que lorsque R'_3 représente un hydroxyle ou un amino, ces groupes peuvent être protégés ;

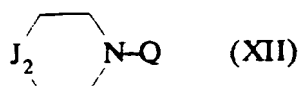
5



dans lequel R_{14} est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 et R'_3 est tel que défini ci-dessus ;

10

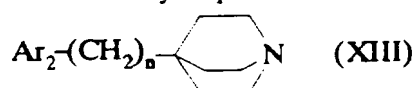
– soit avec une amine tertiaire de formule :



dans laquelle J_2 et Q sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;

– soit avec une amine tertiaire cyclique de formule :

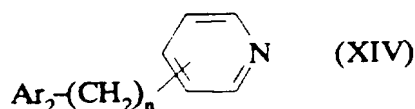
15



dans laquelle Ar_2 et n sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;

– soit avec un composé de formule :

20



dans laquelle Ar_2 et n sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;

et

25

5) – soit, lorsqu'on utilise une amine secondaire cyclique de formule (XI), et après déprotection éventuelle du groupe hydroxy ou du groupe amino représenté par R'_3 ou transformation éventuelle de R'_2 en R_2 ou de R'_3 en R_3 , on transforme éventuellement le produit ainsi obtenu en un de ses sels ;

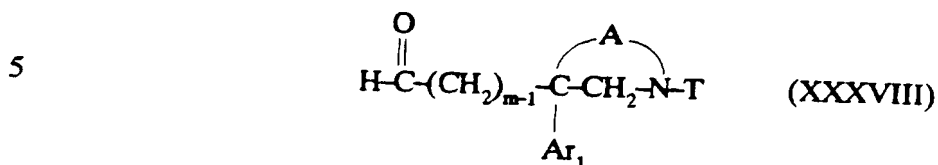
30

– soit, lorsqu'on utilise une amine tertiaire de formule (XII) ou une amine tertiaire cyclique de formule (XIII) ou un composé de formule (XIV), on isole le produit ainsi obtenu sous forme d'un sulfonate et éventuellement d'un sel d'acide sulfonique ou bien, éventuellement on échange l'anion et éventuellement le sel d'acide ainsi obtenu avec un autre anion et éventuellement un autre sel d'acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

35

13. Procédé pour la préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle Am représente un groupe Am_1 , et de ses sels, caractérisé en ce que :

1') on oxyde un composé de formule (VIII) tel que défini dans la revendication 12 pour obtenir un composé de formule :

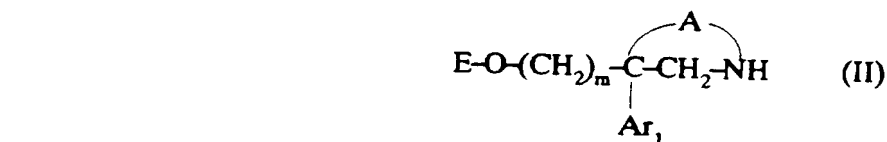


dans laquelle m, Ar₁, A et T sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1,

10 2') on fait réagir le composé de formule (XXXVIII) avec un composé de formule (XI) tel que défini dans la revendication 12 en présence d'un acide, puis on réduit le sel d'iminium formé intermédiairement au moyen d'un agent réducteur ; et

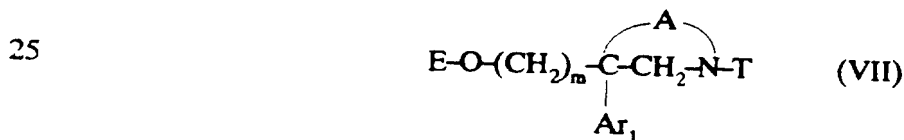
3') après déprotection éventuelle des groupes hydroxyles ou des groupes aminés ou transformation éventuelle de R'₂ en R₂ ou de R'₃ en R₃, on transforme éventuellement le produit ainsi obtenu en l'un de ses sels.

15 14. Composé de formule :



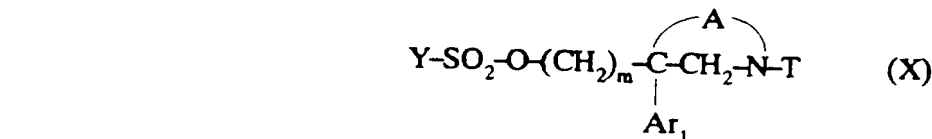
dans laquelle m, A et Ar₁ sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 et E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique.

15. Composé de formule :



dans laquelle m, A, Ar₁ et T sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 et E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique.

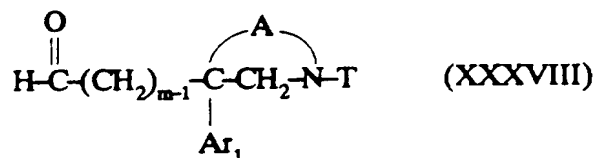
16. Composé de formule :



dans laquelle m, A, Ar₁ et T sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 et Y représente un groupe méthyle, phényle, tolyle ou trifluorométhyle sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique.

17. Composé de formule :

5

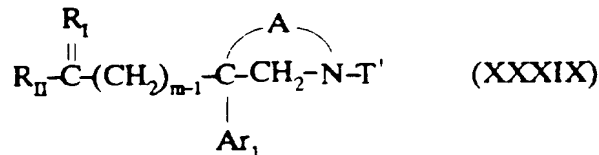


10

dans laquelle m, Ar₁, A et T sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique.

18. Composé de formule :

15



dans laquelle :

20

- m, Ar₁, A sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ;

- R_I représente deux atomes d'hydrogène et R_{II} représente :

- soit un groupe -O-E dans lequel E représente un atome d'hydrogène ou un groupe O-protecteur,

- soit un groupe -O-SO₂-Y dans lequel Y représente un groupe méthyle, phényle, tolyle ou trifluorométhyle ;

25

- ou bien R_I représente un atome d'oxygène et R_{II} représente un atome d'hydrogène ;

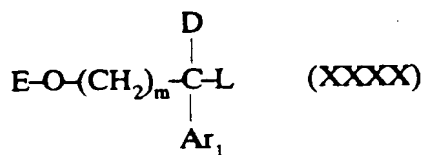
- T' représente T tel que défini pour un composé de formule (I), T' peut de plus représenter l'hydrogène lorsque à la fois R_I représente 2 atomes d'hydrogène et R_{II} représente un groupe -O-E ;

sous forme énantiomériquement pure ou sous forme de racémique.

30

19. Composé de formule :

35



dans laquelle :

- m et Ar₁ sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1;

- E représente un hydrogène ou un groupe O-protecteur ;

- L représente un groupe cyano ou un groupe amino méthyle ;

- D représente un groupe choisi parmi :

-CH₂-OH, -O-G, -N-R₁ ;

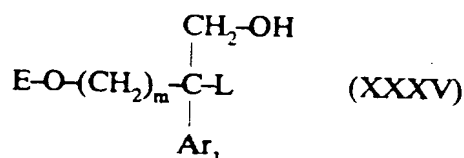
M

- G représente un hydrogène ou un groupe O-protecteur ;

- M représente un hydrogène ou un groupe N-protecteur ;

- R₁ est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ;
sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique lorsque L est un
groupe aminométhyle.

20. Composé de formule :



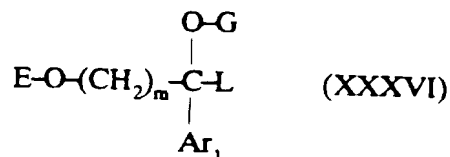
dans laquelle :

- m et Ar₁ sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;

- E représente un hydrogène ou un groupe O-protecteur ;

- L représente un groupe cyano ou un groupe aminométhyle, le composé étant
sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique lorsque L est un
groupe aminométhyle.

21. Composé de formule :



dans laquelle :

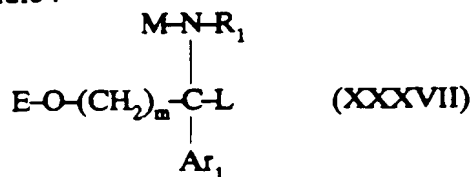
- m et Ar₁ sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1

- E représente un hydrogène ou un groupe O-protecteur ;

- G représente un hydrogène ou un groupe O-protecteur ;

- L représente un groupe cyano ou un groupe aminométhyle, le composé étant
sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique lorsque L est un
groupe aminométhyle.

22. Composé de formule :



5

dans laquelle :

- m, Ar₁ et R₁ sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;
 - E représente un hydrogène ou un groupe O-protecteur ;
 - M représente un hydrogène ou un groupe N-protecteur ;
 - L représente un groupe cyano ou un groupe aminométhyle, le composé étant sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique lorsque L est un groupe aminométhyle.
- 10
23. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif, un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 15
24. Composition pharmaceutique selon la revendication 23, sous forme d'unité de dosage, dans laquelle le principe actif est mélangé à au moins un excipient pharmaceutique.
25. Composition pharmaceutique selon la revendication 24, contenant 0,5 à 1000 mg de principe actif.
- 20
26. Composition pharmaceutique selon la revendication 25, contenant 2,5 à 250 mg de principe actif.

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No

PCT/FR 96/00152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D413/06 C07D401/06 C07D413/12 C07D265/10 C07D265/30
C07D265/32 C07D453/02 C07D309/12 C07D263/38 C07D405/12
C07C219/22 C07C255/36 C07C233/18 C07C255/42 C07C271/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 512 901 (ELF SANOFI) 11 November 1992 cited in the application see claims ---	1-26
Y	EP,A,0 591 040 (ELF SANOFI) 6 April 1994 cited in the application see claims ---	1-26
Y	EP,A,0 515 240 (ELF SANOFI) 25 November 1992 cited in the application see claims ---	1-26
A	EP,A,0 559 538 (ELF SANOFI) 8 September 1993 cited in the application see claims --- -/-	1-26



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * "E" earlier document but published on or after the international filing date
- * "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- * "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- * "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- * "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 April 1996

Date of mailing of the international search report

26.04.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. National Application No.

PCT/EP 90/00152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07C215/30 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 474 561 (SANOFI) 11 March 1992 cited in the application see claims	1-26
A	EP,A,0 436 334 (PFIZER INC.) 10 July 1991 cited in the application see claims	1-26
A	EP,A,0 428 434 (SANOFI S.A.) 22 May 1991 see claims	1-26

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/FR 96/00152

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-512901	11-11-92	FR-A- 2676055	06-11-92
		AU-B- 652046	11-08-94
		AU-B- 1591692	05-11-92
		CA-A- 2067877	04-11-92
		FI-A- 951242	16-03-95
		FI-A- 951243	16-03-95
		JP-A- 5186425	27-07-93
		NO-B- 178573	15-01-96
		NZ-A- 242586	26-10-95
		US-A- 5340822	23-08-94
EP-A-591040	06-04-94	FR-A- 2696178	01-04-94
		AU-B- 4870893	14-04-94
		BR-A- 9303982	25-10-94
		CA-A- 2107432	31-03-94
		CN-A- 1088582	29-06-94
		CZ-A- 9302035	13-04-94
		FI-A- 934273	31-03-94
		HU-A- 65759	28-07-94
		JP-A- 6211850	02-08-94
		NO-A- 933481	05-04-94
		NZ-A- 248821	26-10-95
		OA-A- 9869	15-08-94
		SI-A- 9300513	30-06-94
		ZA-A- 9307276	25-04-94
EP-A-515240	25-11-92	FR-A- 2676054	06-11-92
		AU-B- 657321	09-03-95
		AU-B- 1591892	05-11-92
		CA-A- 2067924	04-11-92
		JP-A- 5140103	08-06-93
		NO-B- 178572	15-01-96
		NZ-A- 242584	27-04-95
EP-A-559538	08-09-93	US-A- 5411971	02-05-95
		FR-A- 2688218	10-09-93
		FR-A- 2688219	10-09-93
		CA-A- 2090785	04-09-93
		WO-A- 9318002	16-09-93
		HU-A- 70167	28-09-95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In .ional Application No
PCT/FR 96/00152

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-559538		JP-T- 6507425	25-08-94
EP-A-474561	11-03-92	FR-A- 2666335	06-03-92
		FR-A- 2678267	31-12-92
		AU-B- 657272	09-03-95
		AU-B- 8354291	12-03-92
		CA-A- 2050639	06-03-92
		IL-A- 99320	31-07-95
		JP-A- 4261155	17-09-92
		LT-A,B 585	27-12-94
		NO-B- 177226	02-05-95
		NZ-A- 239661	27-06-94
		PL-B- 167994	30-12-95
		US-A- 5350852	27-09-94
		US-A- 5236921	17-08-93
EP-A-436334	10-07-91	WO-A- 9109844	11-07-91
		AT-T- 115127	15-12-94
		CA-A- 2033497	05-07-91
		CN-A- 1053060	17-07-91
		CN-A- 1087083	25-05-94
		DE-D- 69014848	19-01-95
		DE-T- 69014848	04-05-95
		EP-A- 0558156	01-09-93
		ES-T- 2064667	01-02-95
		HU-A- 68130	29-05-95
		HU-A- 68180	29-05-95
		HU-A- 68179	29-05-95
		JP-A- 4103570	06-04-92
		JP-B- 7057748	21-06-95
		NO-B- 178187	30-10-95
		PL-B- 163967	30-06-94
		PL-B- 164244	29-07-94
		PL-B- 164203	30-06-94
		PL-B- 164204	30-06-94
		PL-B- 164205	30-06-94
		US-A- 5332817	26-07-94
EP-A-428434	22-05-91	FR-A- 2654100	10-05-91
		FR-A- 2663329	20-12-91

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/FR 96/00152

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-428434		AU-B- 5924594	02-06-94
		AU-B- 649973	09-06-94
		AU-B- 6583890	23-05-91
		CA-A- 2029275	07-05-91
		FI-A- 952956	15-06-95
		FI-A- 952957	15-06-95
		JP-A- 3206086	09-09-91
		LV-B- 10713	20-10-95
		NO-B- 177299	15-05-95
		NO-A- 950239	07-05-91
		NO-A- 950240	07-05-91
		PL-B- 166565	30-06-95
		PL-B- 166582	30-06-95
		US-A- 5317020	31-05-94
		PL-B- 165758	28-02-95
		PL-B- 165854	28-02-95

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De Internationale No
PCT/FR 96/00152

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6	C07D413/06	C07D401/06	C07D413/12	C07D265/10	C07D265/30
	C07D265/32	C07D453/02	C07D309/12	C07D263/38	C07D405/12
	C07C219/22	C07C255/36	C07C233/18	C07C255/42	C07C271/22

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D C07C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP,A,0 512 901 (ELF SANOFI) 11 Novembre 1992 cité dans la demande voir revendications ---	1-26
Y	EP,A,0 591 040 (ELF SANOFI) 6 Avril 1994 cité dans la demande voir revendications ---	1-26
Y	EP,A,0 515 240 (ELF SANOFI) 25 Novembre 1992 cité dans la demande voir revendications ---	1-26
A	EP,A,0 559 538 (ELF SANOFI) 8 Septembre 1993 cité dans la demande voir revendications ---	1-26
	--- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- * "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- * "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- * "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- * "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- * "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

* "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

* "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

* "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

* "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 Avril 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26.04.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De ... de Internationale No

PCT/FR 91/00152

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07C215/30 A61K31/445

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 474 561 (SANOFI) 11 Mars 1992 cité dans la demande voir revendications	1-26
A	EP,A,0 436 334 (PFIZER INC.) 10 Juillet 1991 cité dans la demande voir revendications	1-26
A	EP,A,0 428 434 (SANOFI S.A.) 22 Mai 1991 voir revendications	1-26

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

de Internationale No

PCT/FR 96/00152

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-512901	11-11-92	FR-A- 2676055	06-11-92
		AU-B- 652046	11-08-94
		AU-B- 1591692	05-11-92
		CA-A- 2067877	04-11-92
		FI-A- 951242	16-03-95
		FI-A- 951243	16-03-95
		JP-A- 5186425	27-07-93
		NO-B- 178573	15-01-96
		NZ-A- 242586	26-10-95
		US-A- 5340822	23-08-94
EP-A-591040	06-04-94	FR-A- 2696178	01-04-94
		AU-B- 4870893	14-04-94
		BR-A- 9303982	25-10-94
		CA-A- 2107432	31-03-94
		CN-A- 1088582	29-06-94
		CZ-A- 9302035	13-04-94
		FI-A- 934273	31-03-94
		HU-A- 65759	28-07-94
		JP-A- 6211850	02-08-94
		NO-A- 933481	05-04-94
		NZ-A- 248821	26-10-95
		OA-A- 9869	15-08-94
		SI-A- 9300513	30-06-94
		ZA-A- 9307276	25-04-94
EP-A-515240	25-11-92	FR-A- 2676054	06-11-92
		AU-B- 657321	09-03-95
		AU-B- 1591892	05-11-92
		CA-A- 2067924	04-11-92
		JP-A- 5140103	08-06-93
		NO-B- 178572	15-01-96
		NZ-A- 242584	27-04-95
		US-A- 5411971	02-05-95
EP-A-559538	08-09-93	FR-A- 2688218	10-09-93
		FR-A- 2688219	10-09-93
		CA-A- 2090785	04-09-93
		WO-A- 9318002	16-09-93
		HU-A- 70167	28-09-95

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D. de Internationale No

PCT/FR 96/00152

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-559538		JP-T- 6507425	25-08-94
EP-A-474561	11-03-92	FR-A- 2666335	06-03-92
		FR-A- 2678267	31-12-92
		AU-B- 657272	09-03-95
		AU-B- 8354291	12-03-92
		CA-A- 2050639	06-03-92
		IL-A- 99320	31-07-95
		JP-A- 4261155	17-09-92
		LT-A,B 585	27-12-94
		NO-B- 177226	02-05-95
		NZ-A- 239661	27-06-94
		PL-B- 167994	30-12-95
		US-A- 5350852	27-09-94
		US-A- 5236921	17-08-93
EP-A-436334	10-07-91	WO-A- 9109844	11-07-91
		AT-T- 115127	15-12-94
		CA-A- 2033497	05-07-91
		CN-A- 1053060	17-07-91
		CN-A- 1087083	25-05-94
		DE-D- 69014848	19-01-95
		DE-T- 69014848	04-05-95
		EP-A- 0558156	01-09-93
		ES-T- 2064667	01-02-95
		HU-A- 68130	29-05-95
		HU-A- 68180	29-05-95
		HU-A- 68179	29-05-95
		JP-A- 4103570	06-04-92
		JP-B- 7057748	21-06-95
		NO-B- 178187	30-10-95
		PL-B- 163967	30-06-94
		PL-B- 164244	29-07-94
		PL-B- 164203	30-06-94
		PL-B- 164204	30-06-94
		PL-B- 164205	30-06-94
		US-A- 5332817	26-07-94
EP-A-428434	22-05-91	FR-A- 2654100	10-05-91
		FR-A- 2663329	20-12-91

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

de Internationale No
PCT/FR 96/00152

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-428434		AU-B- 5924594	02-06-94
		AU-B- 649973	09-06-94
		AU-B- 6583890	23-05-91
		CA-A- 2029275	07-05-91
		FI-A- 952956	15-06-95
		FI-A- 952957	15-06-95
		JP-A- 3206086	09-09-91
		LV-B- 10713	20-10-95
		NO-B- 177299	15-05-95
		NO-A- 950239	07-05-91
		NO-A- 950240	07-05-91
		PL-B- 166565	30-06-95
		PL-B- 166582	30-06-95
		US-A- 5317020	31-05-94
		PL-B- 165758	28-02-95
		PL-B- 165854	28-02-95

